



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Depratal (duloxetine)

we wskazaniu:

leczenie dużych zaburzeń depresyjnych
(F32-2, F32-3, F33-2, F33-3)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.4.2019

Data ukończenia: 21 marca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Adamed Pharma S.A.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Adamed Pharma 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: Adamed Pharma S.A.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 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: Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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

5-HT	Serotonina (5-hydrokсыtryptamina)
ACP	ang. American College of Physicians
ADRR	Europejska Baza Zgłoszeń o Podejrzewanych Działaniach Niepożądanych Leków
AE	Analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
APA	Amerykańskie Stowarzyszenie Psychiatryczne (ang. American Psychiatric Association)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AR	Analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BAP	Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologii (ang. British Association for Psychopharmacology)
Bd	Brak danych
BDI	Skala depresji Becka (ang. Beck Depression Inventory)
BPI	ang. Brief Pain Inventory
CANMAT	ang. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CBT	Terapia poznawczo-behawioralna (ang. cognitive-behavioral therapy)
CGI	ang. Clinical Global Impression Scale
CGI-2	ang. Clinical Global Improvement-2
CGI-I	ang. Clinical Global Impression-Improvement
CGI-S	ang. Clinical Global Impression-Severity
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DUL	Duloksetyna
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. european public assessment reports)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FLU	Fluoksetyna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HADS	ang. Hospital Anxiety and Depression Scale
HAMA	ang. Hamilton Anxiety Scale
HAMD	ang. Hamilton Rating Scale for Depression
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IPT	Terapia interpersonalna (ang. interpersonal therapy)

Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LOCF	ang. last observation carried forward
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean)
MADRS	ang. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MAOI	Inhibitory monoaminooksydazy (ang. monoamine oxidase inhibitors)
MDD	Duże zaburzenia depresyjne (ang. major depressive disorder)
mITT	Zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. modified intention to treat)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Noradrenalina
Nd	Nie dotyczy
NDRI	Inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (ang. norepinephrine–dopamine reuptake inhibitor)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Obs	Okres obserwacji
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PAR	Paroksetyna
PGI-I	ang. Patient Global Impression Scale
PHQ-9	ang. Patient Health Questionnaire-9
PKB	Produkt krajowy brutto
PO	Poziom odpłatności
PPS	Populacja pacjentów, którzy ukończyli badanie bez naruszenia protokołu badania (ang. per protocol set)
PRAC	Europejska grupa robocza ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QIDS-SR	ang. Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RP	Rada Przejrzystości
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SDS	ang. Sheehan Disability Scale
SER	Sertralina
SGAs	Leki przeciwdepresyjne drugiej generacji (ang. second-generation antidepressants)

SNRI	Inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor)
SSI	ang. Somatic Symptom Inventory
SSRI	Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors)
Technologia	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
TLPD/TCA	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. tricyclic antidepressants)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	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.)
VAS-PI	Visual Analog Scale of Pain Intensity
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WEN	Wenlafaksyna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
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	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	51
4.2.1.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	51

4.3.	Komentarz Agencji	54
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	58
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	58
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	60
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	60
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	60
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	66
5.4.	Komentarz Agencji	67
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	69
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	70
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	77
6.4.	Komentarz Agencji	78
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	80
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	81
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	83
11.	Kluczowe informacje i wnioski	85
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	88
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	91
14.	Źródła.....	92
15.	Załączniki.....	97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 15.01.2019 r.
PLR.4600.4645.2018.4.KK
PLR.4600.4643.2018.4.KK
PLR.4600.4644.2018.4.KK
PLR.4600.4646.2018.3.KK

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Depratal, (duloksetinum), tabletki dojelitowe 30 mg, 28 tabletek, EAN: 5909991324551,
 - Depratal, (duloksetinum), tabletki dojelitowe 30 mg, 56 tabletek, EAN: 5906414003185,
 - Depratal, (duloksetinum), tabletki dojelitowe 60 mg, 28 tabletek, EAN: 5909991324537,
 - Depratal, (duloksetinum), tabletki dojelitowe 60 mg, 56 tabletek, EAN: 5906414003192.
 - Wnioskowane wskazanie: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (ICD-10: F32-2, F32-3, F33-2, F33-3)
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 30 mg x 28 tabletek –
 - 30 mg x 56 tabletek –
 - 60 mg x 28 tabletek –
 - 60 mg x 56 tabletek –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Adamed Pharma S.A.

ul. Mariana Adamkiewicza 6A, Pieńków

05-152, Czosnów

Polska

Wnioskodawca

Adamed Pharma S.A.

ul. Mariana Adamkiewicza 6A, Pieńków

05-152, Czosnów

Polska

- [REDACTED]. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Depratal (duloksetyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. Kraków, grudzień 2018 (aktualizacja: luty 2019).
- [REDACTED]. Stosowanie produktu leczniczego Depratal (duloksetyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. Kraków, grudzień 2018 (aktualizacja: luty 2019).

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Depratal, tabletki dojelitowe: <ul style="list-style-type: none"> • 30 mg, 28 tabletek, EAN: 5909991324551; • 30 mg, 56 tabletek, EAN: 5906414003185; • 60 mg, 28 tabletek, EAN: 5909991324537; • 60 mg, 56 tabletek, EAN: 5906414003192.
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	N06AX21 Inne leki przeciwdepresyjne
Substancja czynna	Duloksetyna (w postaci chlorowodorku)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10).
Dawkowanie	Dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca wynoszą 60 mg raz na dobę. Po utrwaleniu odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne zaleca się kontynuowanie terapii przez kilka miesięcy, aby zapobiec nawrotom. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną z nawracającymi epizodami dużej depresji w wywiadzie należy rozważyć dalsze długotrwałe leczenie dawką od 60 do 120 mg na dobę.
Droga podania	Doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Duloksetyna jest inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA). Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych i adrenergicznych. Duloksetyna zależnie od dawki powoduje zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu u zwierząt.

Skróty: 5-HT- serotonina, NA - noradrenalina

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2017 r., URPLWMIpB Numer pozwolenia: 24077, 24076
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych. Leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych. Produkt leczniczy Depratal jest wskazany do stosowania u dorosłych.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Depratal

Skróty: URPLWMIpB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Depratal nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Jednak Rada Konsultacyjna wydała stanowiska dla produktu leczniczego zawierającego tą samą substancję czynną – Cymbalta (duloksetyna). Cymbalta we wskazaniu zbliżonym do wskazania wnioskowanego była przedmiotem oceny Agencji (w 2009 r. i w 2010 r.). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące omawianej substancji czynnej

Nr i data wydania	Lek/wskazanie	Opinia/Stnowiska/Rekomendacja RP/Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 7/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 roku	Cymbalta (duloksetyna) w leczeniu epizodów dużej depresji	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych duloksetyny (Cymbalta) w leczeniu epizodów dużej depresji, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Efektywność kliniczna duloksetyny nie różni się w sposób istotny od innych leków przeciwdepresyjnych, jej stosowanie związane jest ze znaczącym ryzykiem poważnych działań niepożądanych, a postulowany dodatkowy efekt przeciwlękowy i przeciwbólowy leku nie znalazł potwierdzenia w przedstawionych analizach. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty oraz nieuwzględnienie we wniosku wszystkich zarejestrowanych dla tego leku wskazań, Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania duloksetyny ze środków publicznych.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 62/19/2010 z dnia 7 września 2010 roku	Cymbalta (duloksetyna w postaci chlorowodoru) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych	Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne finansowanie leku Cymbalta (duloksetyna w postaci chlorowodoru) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz zaburzeń lękowych uogólnionych, jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> W porównaniu do poprzedniego wniosku, nie przedstawiono nowych, przekonujących danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania duloksetyny w leczeniu depresji, natomiast w leczeniu zaburzeń lękowych, duloksetyna nie jest skuteczniejsza od stosowanych obecnie leków. Wobec powyższych danych, Rada nie widzi zasadności finansowania duloksetyny ze środków publicznych.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	30 mg x 28 tabletek ██████████ 30 mg x 56 tabletek ██████████ 60 mg x 28 tabletek ██████████ 60 mg x 56 tabletek ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Założono dodanie wnioskowanej technologii do grupy limitowej 187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne, w której obecnie znajdują się leki zawierające wenlafaksynę.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Depratal brzmi: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10). Podane w nawiasie kody ICD-10 odnoszą się do następujących jednostek chorobowych:

- F32-2: Epizod depresji ciężki, bez objawów psychotycznych;
- F32-3: Epizod depresji ciężki, z objawami psychotycznymi;
- F33-2: Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji ciężkiej bez objawów psychotycznych;
- F33-3: Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji ciężkiej z objawami psychotycznymi.

Tym samym wnioskodawca w ramach kodów ICD-10 zawęży wskazanie refundacyjne do leczenia dużych zaburzeń depresyjnych o ciężkim nasileniu (z objawami psychotycznymi lub bez).

Jednakże zdaniem Agencji sposób sformułowania wskazania refundacyjnego budzi pewne wątpliwości. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. w ramach wykazu A1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym* nie ma przypadku produktu leczniczego, którego zakres wskazań objętych refundacją opisany lub uszczegółowiony został kodem ICD-10. Ponadto biorąc pod uwagę fakt, że wskazanie rejestracyjne leku Depratal nie zawęży stosowania leku do pacjentów z ciężkim nasileniem dużych zaburzeń depresyjnych istnieje ryzyko, że lek w ramach refundacji aptecznej będzie przepisywany również pacjentom z mniejszym stopniem nasilenia choroby, czyli w populacji szerszej od wnioskowanej, co zwiększy wydatki płatnika publicznego.

Warto również nadmienić, że prof. J. Rybakowski zapytany przez Agencję o to czy istnieje ryzyko, że w przypadku objęcia refundacją leku Depratal w ocenianym wskazaniu będzie on przepisywany również pacjentom o lżejszym nasileniu choroby wskazał, że *refundacja duloksetyny może przyczynić się do zwiększenia zastosowania leku (o ok. 20%) w depresji o mniejszym nasileniu*.

Cena, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Depratal, będzie on dostępny w aptece na receptę przy odpłatności 30% limitu finansowania. Zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, lek stosowany powyżej 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (aktualnie 112,5 zł¹) kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej. Oszacowany koszt stosowania leku Depratal przez 30 dni (wynoszący od [] do [] w zależności od opakowania) nie przekracza wartości 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tym samym przyjęta w analizach farmakoekonomicznych odpłatność 30% limitu finansowania jest zgodna z Ustawą o refundacji.

Warto podkreślić, iż zgodnie z danymi ze stron internetowych stanowiących informatory o lekach, w obrocie w Polsce są dostępne opakowania leku Depratal []

[] Co więcej jak wskazuje portal gdziepolek.pl ceny opakowań 30 mg x 28 tabl. oraz 60 mg x 28 tabl. były []

[] Jednakże trudno sprawdzić wiarygodność tych danych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Ceny detaliczne leku Depratal

Produkt	Cena detaliczna z uwzględnieniem zaproponowanych cen zbytu netto przez wnioskodawcę oraz włączenia leku do grupy limitowej 187.0 [zł]	Cena detaliczna z portalu medycyna praktyczna [zł]	Cena detaliczna z portalu gdziepolek.pl [zł]	Cena detaliczna z portalu lekinfo24.pl [zł]
Depratal, 28 tabl., 30 mg	[]	44,90	od 32,99 do 65,99	46,00
Depratal, 28 tabl., 60 mg	[]	66,80	od 39,90 do 99,50	73,50
Depratal, 56 tabl., 30 mg	[]	57,40	bd	63,00
Depratal, 56 tabl., 60 mg	[]	89,20	bd	94,00

¹ Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2018 r.

W porównaniu z cenami zbytu netto leku Cymbalta, zaproponowanymi we wnioskach refundacyjnych z roku 2009 i roku 2010, wnioskowane ceny zbytu netto leku Depratal są [REDACTED] w przeliczeniu na DDD duloksetyny. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Proponowana cena zbytu netto leku Depratal oraz proponowane ceny zbytu netto leku Cymbalta z wniosków refundacyjnych złożony w 2009 r. i 2010 r.

Produkt	Proponowana cena zbytu netto leku Depratal [zł]	Proponowana cena zbytu netto leku Cymbalta we wniosku z 2009 r. [zł]	Proponowana cena zbytu netto leku Cymbalta we wniosku z 2010 r. [zł]
7 tabl., 30 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
28 tabl., 30 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
28 tabl., 60 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
56 tabl., 30 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
56 tabl., 60 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt za DDD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje zakwalifikowanie leku Depratal (duloksetyna) do istniejącej grupy limitowej: 187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne, wskazując na częściowe spełnienie wymogów art. 15 ust. 2:

- Depratal zawiera inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (duloksetynę) - w grupie limitowej 187.0 znajduje się wenlafeksyna, należąca do tej samej grupy leków;
- zakres wskazań wenlafeksyny objętych refundacją obejmuje wskazanie zawarte we wniosku dla produktu leczniczego Depratal;
- Depratal wykazuje podobną skuteczność do wszystkich leków w ww. grupie.

Ponadto wnioskodawca podał, iż lek Depratal nie wykazuje istotnej różnicy w drodze podania i postaci farmaceutycznej w porównaniu z innymi produktami leczniczymi z ww. grupy limitowej (brak spełnienia wymogów art. 13 ust. 3 pkt 1).

Analitycy Agencji są zgodni z założeniami i argumentacją wnioskodawcy.

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Kod ICD-10

Wg klasyfikacji ICD-10:

- F32.2 Epizod depresji ciężki, bez objawów psychotycznych;
- F32.3 Epizod ciężkiej depresji z objawami psychotycznymi;
- F33.2 Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – epizod depresji ciężkiej bez objawów psychotycznych;
- F33.3 Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – ciężka depresja z objawami psychotycznymi.

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Stany depresyjne występujące w przebiegu chorób afektywnych są często nazywane w psychiatrii europejskiej depresjami endogennymi/typu endogennego. W ośrodkach amerykańskich termin ten jest wypierany przez termin diagnostyczny „duża depresja” (ang. major depression), wprowadzony do systemu klasyfikacji DSM (obecnie DSM-V). Odpowiednikiem dużej depresji w klasyfikacji ICD-10 jest epizod depresyjny (ang. depressive episode). Należy jednak podkreślić, iż mimo że nie ma znaku równości między wymienionymi trzema pojęciami (służą do różnych celów), ich zakres zachodzi na siebie.

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

- epizody depresji łagodne,

- epizody depresji umiarkowane,
- epizody depresji ciężkie bez objawów psychotycznych,
- epizody depresji ciężkie z objawami psychotycznymi.

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

Epidemiologia

Na podstawie danych 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.²

W Polsce, w ostatnich kilkunastu latach, dane z psychiatrycznych jednostek opieki zdrowotnej wskazywały na istotny wzrost rozpowszechnienia zaburzeń psychicznych. U 3% mieszkańców kraju w wieku produkcyjnym wystąpił w ciągu dotychczasowego życia przynajmniej jeden epizod depresyjny o dowolnym nasileniu. 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. Rozpowszechnienie depresji wśród mężczyzn pozostaje na podobnym poziomie we wszystkich grupach wiekowych, z niewielkim wzrostem wskaźników w grupie 50-64 lata. Epizody depresyjne występują częściej u osób obojga płci z wyższym wykształceniem. Rozpowszechnienie depresji wzrasta wraz ze wzrostem rozmiarów miejscowości zamieszkania (1,3% mężczyzn na wsi – 3,5% mężczyzn w mieście powyżej 200 tys. mieszkańców; 2,6% kobiet na wsi – 6,3% kobiet w mieście powyżej 200 tys. mieszkańców).

Etiologia i patogeneza

Dokładna przyczyna zaburzeń depresyjnych nie jest znana. Pewne znaczenie mają czynniki genetyczne, z uwagi na fakt, iż depresja występuje częściej wśród krewnych pierwszego stopnia chorego na depresję, wysoki jest też współczynnik zgodności zachorowania wśród bliźniąt jednojajowych. Stres może wywoływać przekazywany dziedzicznie polimorfizm aktywnego przekaznika serotoniny w mózgu. Ofiary nadużyć w dzieciństwie oraz innych dramatycznych wydarzeń obdarzone krótkimi allelami tego przekaznika zapadają na depresję dwa razy częściej niż osoby z długimi allelami.

Inne koncepcje opierają się na zmianach zawartości neuroprzekazników i neuroprzekaznictwa, w układach cholinergicznym, katecholaminergicznym (noradrenergicznym i dopaminergicznym) oraz serotoninergicznym (5-hydrokсыtraptaminy, 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.

Duże znaczenie mają również 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.

Obraz kliniczny

Epizod depresji ciężkiej bez objawów psychotycznych:

Chory przejawia wyraźne cierpienie (*distres*) lub pobudzenie, dopóki nie nastąpi znaczne zahamowanie. Dominują: poczucie bezwartościowości, niska samoocena, poczucie winy; w ciężkich stanach depresyjnych szczególnie niebezpieczne jest zagrożenie samobójstwem. W ciężkich epizodach depresyjnych niemal zawsze występują objawy somatyczne. Ciężki epizod depresyjny uniemożliwia wykonywanie pracy zawodowej oraz obowiązków domowych, oprócz drobnych czynności.

Epizod depresji ciężkiej z objawami psychotycznymi:

Jest to depresja spełniająca kryteria ciężkiego epizodu depresyjnego opisanego powyżej, ale ponadto występują urojenia, omamy lub osłupienie depresyjne. Treść urojeń dotyczy grzechów, ubóstwa, nieuchronnej klęski, przestępstw (odpowiedzialności). Omamy słuchowe lub węchowe mają charakter głosów oszczerczych lub oskarżających albo zapachów zgnilizny rozkładającego się ciała. Ciężkie zahamowania psychoruchowe

² World Health Organization. Mental Health Action Plan 2013-2020. World Health Organization 2013.

mogą narastać do rozmiarów osłupienia. Jeśli zachodzi taka potrzeba, to urojenia i omamy można klasyfikować jako niezgodne lub zgodne z nastrojem.

Diagnostyka

Według klasyfikacji ICD-10 aby stwierdzić występowanie epizodu depresyjnego ciężkiego należy stwierdzić występowanie wszystkie trzech objawów:

- obniżenie nastroju,
- utrata zainteresowań i anhedonia,
- zmniejszenie energii prowadzące do zwiększenia uczucia zmęczenia i zmniejszenia aktywności,

a ponadto co najmniej czterech objawów poniżej, spośród których część powinna osiągać duże nasilenie:

- osłabienie koncentracji,
- niska samoocena,
- poczucie winy,
- pesymizm,
- myśli samobójcze,
- zaburzenia snu,
- zmniejszony apetyt.

Czas utrzymywania się zaburzeń nie powinien być krótszy niż dwa tygodnie, jednakże gdy objawy wykazują szczególnie duże nasilenie, rozpoznanie ciężkiego epizodu depresyjnego można ustalić wcześniej.

Według klasyfikacji DSM-5, w celu stwierdzenia dużej depresji w okresie dwóch tygodni lub dłuższym należy stwierdzić występowanie 5 lub więcej z poniższych objawów przy czym co najmniej jeden z nich to anhedonia i obniżenie nastroju;

- zmniejszenie masy ciała, pomimo niestosowania żadnych diet, lub zwiększenie masy ciała,
- bezsenność lub wzmożona senność,
- pobudzenie psychoruchowe lub spowolnienie występujące niemal codziennie,
- męczliwość lub utrata energii,
- poczucie niskiej wartości lub nadmierne poczucie winy,
- obniżona zdolność koncentracji,
- nawracające myśli o śmierci.

Duże zaburzenia depresyjne (MDD) o ciężkim nasileniu stwierdza się u pacjentów, których ww. objawy są bardzo intensywne. W porównaniu z łagodnym przebiegiem, pacjenci cierpiący na MDD o ciężkim nasileniu odczuwają brak nadziei, mają myśli samobójcze, a w niektórych przypadkach dochodzi do próby odebrania sobie życia. Ludzie izolują się, mogą unikać przyjaciół, mają trudności ze snem. Czasami pacjenci z depresją skarżą się na ból fizyczny, mają niską tolerancję na frustrację i mają wybuchy gniewu (DSM-5).

Leczenie i cele leczenia

1) **Leczenie farmakologiczne** - obecnie stanowi najważniejszy sposób leczenia depresji. Leki stosowane w leczeniu depresji można zakwalifikować do różnych grup, wykazujących inny podstawowy mechanizm działania, profil kliniczny, skuteczność i objawy uboczne:

- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) – podstawowy mechanizm przeciwdepresyjnego działania polega na hamowaniu wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NA) i serotoniny (5-HT). Wskazaniem do ich stosowania są zespoły depresyjne o znacznym nasileniu, z dużym lękiem i bezsennością. TLPD są też zalecane w depresji z towarzyszącymi zespołami bólowymi. Do tej grupy leków należą: imipramina, amitryptylina, klomipramina;
- Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI – ang. selective serotonin reuptake inhibitors) – obecnie najczęściej stosowane leki przeciwdepresyjne. Głównym

wskazaniem do stosowania tych leków są zespoły depresyjne w przebiegu chorób afektywnych oraz innych zaburzeń psychicznych, a także chorób neurologicznych i somatycznych. Do tej grupy leków należą: fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram i escitalopram;

- Leki działające przez układy monoaminergiczne:
 - inhibitory monoaminooksydazy np. moklobemid – wskazaniem do stosowania są depresje o różnej etiologii, z towarzyszącym zahamowaniem psychoruchowym, głównie o umiarkowanym nasileniu;
 - leki działające głównie na przekaźnictwo noradrenergiczne – np. minseryna stosowana w depresji o różnym nasileniu, również znacznym z towarzyszącymi zaburzeniami snu, oraz reboksetyna – stosowana w depresji o różnej etiologii, głównie o lekkim i umiarkowanym nasileniu, z dominującym zahamowaniem psychoruchowym;
 - leki działające głównie na przekaźnictwo serotoninericzne np. trazodon i wortioksetyna – stosowane na depresje o różnej etiologii, przebiegające z lękiem, niepokojem, zaburzeniami snu;
 - leki o podwójnym działaniu (NA + 5-HT) – np. wenlafaksyna, milnacipran, duloksetyna, podawana w zespołach depresyjnych o różnej etiologii i różnym nasileniu, zwłaszcza przebiegające z zahamowaniem psychoruchowym, duloksetyna jest wskazana do stosowania w zespołach depresyjnych o różnym nasileniu czy mirtazapina stosowana w zespołach depresyjnych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, zwłaszcza z towarzyszącymi zaburzeniami snu.
- Leki działające w innych mechanizmach – wskazania do stosowania obejmują depresje o lekkim i umiarkowanym nasileniu oraz reakcje adaptacyjne o typie depresyjnym:
 - tianeptyna (jest lekiem o strukturze trójpierścieniowej, jednak jej profil farmakologiczny jest całkowicie odmienny od profilu TLPD np. charakteryzuje się stymulacją wychwyty zwrotnego serotoniny);
 - agomelatyna.

Leczenie farmakologiczne depresji składa się z leczenia ostrego epizodu choroby, kontynuacji leczenia, mającej na celu przeciwdziałanie nawrotowi w obrębie obecnego epizodu oraz fazy leczenia długoterminowego mającej na celu zapobieganie wystąpieniu nowego epizodu. W leczeniu pierwszego epizodu depresji lub epizodu depresji nawracającej niezwykle istotne jest uzyskanie stanu remisji, ponieważ nieuzyskanie stanu remisji w istotny sposób zwiększa ryzyko późniejszego pogorszenia lub nawrotu.

2) **Terapia skojarzona** – stosowana w depresji lekoopornej, dodanie innego leku ma na celu wzmocnienie efektu przeciwdepresyjnego np. terapia skojarzona lekiem działającym na układ serotoninericzny i lekiem działającym na układ noradrenergiczny.

3) **Inne biologiczne metody terapii depresji:**

- Terapia elektrowstrząsowa – metoda leczenia zwłaszcza ciężkiej oraz psychotycznej depresji;
- Fototerapia – wykazano jej skuteczność w depresji sezonowej;
- Deprywacja snu (zwłaszcza fazy REM) jako terapia wspomagająca;
- Regularne ćwiczenia gimnastyczne jako terapia wspomagająca;
- Metody zabiegowe np. przezczaszkowa stymulacja magnetyczna czy stymulacja nerwu błędnego.

4) **Leczenie psychoterapeutyczne** powinno być stosowane u wszystkich pacjentów z depresją. Do metod leczenia psychoterapeutycznego należą:

- Terapia poznawcza – stosowana w depresji lekkiej i umiarkowanej;
- Terapia interpersonalna – ma na celu łagodzenie objawów oraz poprawę relacji z innymi osobami;

- Terapia małżeństw – stosowana w przypadku gdy określone problemy związku stanowią przyczynę utrzymywania się depresji.

Przebieg naturalny i rokowanie

Średni czas trwania epizodu depresji wynosi 6 miesięcy. U niewielkiej liczby osób może wystąpić tylko jeden epizod depresji w życiu. U niektórych odstęp między pierwszym, a kolejnym epizodem depresji może wynosić nawet 20-30 lat. 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.

Źródło: 15_OT_4350_15_BRINTELLIX [wortiooksetyna]; M. Jarema „Psychiatria”, PZWL, Warszawa, 2016; S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka, „Psychiatria Kliniczna”, T.2, Edra Urban & Partner, Wrocław, 2015.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dotyczących liczebności populacji wnioskowanej. Do dnia zakończenia prac nad analizą uzyskano dwie odpowiedzi od ekspertów.

W opinii ekspertów liczba chorych na duże zaburzenia depresyjne (ICD-10 F32.2, F32.3, F33.2, F33.3) może wynosić od 250 tys. do ponad 300 tys. Ponadto co roku diagnozuje się od 35 do 60 tys. nowych przypadków. W opinii ekspertów lek Depratal, w przypadku objęcia go refundacją, mogłoby stosować od ok. 31 do 38 tys. pacjentów rocznie. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło
Prof. dr hab. Marek Jarema Specjalista w dziedzinie psychiatrii i neurologii	816/100 tys. ludności (313 442 - obliczenia analityków Agencji ³)	152/100 tys. ludności (58 387 - obliczenia analityków Agencji)	10%	Sytuacja Zdrowotna Ludności Polski. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego 2018.
Prof. dr hab. Janusz Rybakowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii	250 000	35 000	15%	Szacunki własne

Ponadto analitycy Agencji uzyskali dane z baz NFZ dotyczące liczby dorosłych osób z co najmniej jednym rozpoznaniem wg ICD-10 spośród: F32-2, F32-3, F33-2, F33-3. Otrzymano również dane dotyczące liczby osób dorosłych z ww. rozpoznaniem, dla których zrefundowano co najmniej jedną z następujących substancji czynnych: agomelatinum, amitriptylinum, clomipraminum, fluoksetinum, fluvoxaminum, paroksetinum, sertralinum, mianserinum, moclobemidum, tianeptinum, trazodonum, venlafaxinum. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

³ Na podstawie danych GUS (biuletyn statystyczny) stan ludności Polski w grudniu 2018 r. wyniósł: 38 412 tys.

Tabela 9. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych z baz NFZ

Rok	2015	2016	2017	2018*
Liczba osób z co najmniej jednym rozpoznaniem spośród: F32-2, F32-3, F33-2, F33-3	12 986	12 917	12 873	8 406
Liczba osób stosujących farmakoterapię	9 004	9 095	9 068	5 611

* dane obejmujące miesiące styczeń-czerwiec

Dane z bazy NFZ znacznie odbiegają od danych uzyskanych z opinii ekspertów. Rozbieżności te mogą wynikać m.in. z tego, że znaczna część pacjentów cierpiących na duże zaburzenia depresyjne leczy się prywatnie, tym samym dane NFZ ich nie uwzględniają.

Ponadto dane uzyskane od NFZ w ramach prac nad zleceniem MZ dotyczącym leku Valdoxan (27/2014) wskazują na to, iż największa liczba pacjentów jest diagnozowana za pomocą kodów, które nie określają stopnia nasilenia choroby (F-32, F-33). Dane te mogą wskazywać na fakt, że część pacjentów z epizodami depresji o ciężkim nasileniu zawiera się w populacji pacjentów z rozpoznaniem nieuwzględniającym nasilenia choroby (F-32, F-33).

Tabela 10. Liczebność pacjentów z depresją na podstawie rozpoznania kodem ICD-10 wg danych NFZ uzyskanych w ramach prac nad zleceniem dotyczącym leku Valdoxan (27/2014 w BIP Agencji)

Rozpoznanie ICD-10	2011	2012	2013
F32- Epizod depresyjny	204 438	205 765	192 930
F32-0 Epizod depresji łagodny	20 858	27 745	30 270
F32-1 Epizod depresji umiarkowany	22 496	34 310	35 966
F32-2 Epizod depresji ciężki, bez objawów psychotycznych	3 422	5 178	4 516
F32-3 Epizod depresji ciężki, z objawami psychotycznymi	1 762	2 020	2 113
F32-8 Inne epizody depresyjne	1 402	1 909	1 904
F32-9 Epizod depresyjny, nieokreślony	3 627	4 543	4 899
F33- Zaburzenia depresyjne nawracające	264 256	248 177	232 661
F33-0 Zaburzenia depresyjne nawracające - obecnie epizod depresyjny łagodny	15 921	19 889	20 341
F33-1 Zaburzenia depresyjne nawracające - obecnie epizod depresyjny umiarkowany	19 732	28 892	29 801
F33-2 Zaburzenia depresyjne nawracające - obecnie epizod depresji ciężkiej bez objawów psychotycznych	3 989	5 326	5 061
F33-3 Zaburzenia depresyjne nawracające - obecnie epizod depresji ciężkiej z objawami psychotycznymi	1 417	1 782	1 665
F33-4 Zaburzenia depresyjne nawracające - obecnie stan remisji	3 561	5 870	6 899
F33-8 Inne nawracające zaburzenia depresyjne	1 921	2 607	2 712
F33-9 Nawracające zaburzenia depresyjne, nieokreślone	4 584	6 120	5 894
SUMA	573 386	600 133	577 632

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);

- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.03.2019 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych polskich, europejskich, amerykańskich oraz międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej. W przypadku małej ilości odnalezionych wytycznych uwzględniono możliwość włączenia narodowych rekomendacji klinicznych pochodzących z innych państw. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie osiem wytycznych: polskie, kanadyjskie, amerykańskie (3 rekomendacje), brytyjskie (2 rekomendacje) oraz jedno międzynarodowe. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego 2017, The Management of Major Depressive Disorder Working Group 2016, CANMAT 2016, American Psychiatric Association (APA) 2015 i British Association for Psychopharmacology (BAP) 2015 sugerują, iż wybór antydepresantów powinien opierać się na ekspertyzie lekarza ale również profilu bezpieczeństwa i preferencji pacjenta. Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że SSRI (ang. selective serotonin reuptake inhibitor), SNRI (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor) i NDRI (ang. norepinephrine–dopamine reuptake inhibitor) stanowią pierwszą linię leczenia epizodów depresyjnych niezależnie od jego nasilenia. Wytyczne APA 2015 i BAP 2015 wskazują dodatkowo mirtrazapinę jak lek w pierwszej linii leczenia. Wytyczne BAP 2015 wskazują, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA, ang. tricyclic antidepressants) i MAOI (ang. monoamine oxidase inhibitors) mają podobną efektywność do leków z grupy SNRI i SSRI, ale gorszy profil bezpieczeństwa i z tego powodu rekomendowane są pacjentom, u których zawiodła pierwsza linia terapeutyczna tj. SNRI i SSRI.

Tabela 11. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
<p>Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, 2017 (Polska) <i>Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</i></p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnostyki i leczenia zaburzeń depresyjnych w ramach opieki podstawowej SSRI są lekami z pierwszego wyboru, chociaż wybór powinien być oparty na podstawie spectrum objawów i skutków działania poszczególnych leków antydepresyjnych tj. pobudzenie, wyciszenie, aksjolityczne i hipnotyczne działanie, zwiększenie lub zmniejszenie apetytu itp. Terapię należy rozpocząć od najmniejszej potencjalnie efektywnej klinicznie dawki leku. W przypadku zdiagnozowania epizodu depresyjnego lub nawrotu depresji należy rozpocząć terapię lekami z grupy SSRI i rozważyć psychoterapię behawioralno-poznawczą. W przypadku braku poprawy należy zwiększyć dawkę leku SSRI do maksymalnie tolerowanej. Po dwóch tygodniach ocenić efekt leczenia. W przypadku dalszego braku poprawy należy rozważyć zmianę leku o podwójnym działaniu (np. wenlafaksynę, wortioteksynę, duloksetynę) lub NDRI (bupropion). Wśród leków SSRI w wytycznych wymieniono: citalopram, escitalopram, fluoksetynę, fluoksaminę, paroksetynę oraz sertralinę. <u>Źródło finansowania:</u> Pracę sfinansowano ze środków autorów.</p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>NICE, 2018 (Wielka Brytania) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Rekomendacje dotyczą rozpoznania i postępowania w przypadku depresji u dorosłych pacjentów W wytyczny ciężkie epizody depresyjne definiowane są jako: występowanie większości objawów depresji (opierając się na klasyfikacji DSM-IV), które znacznie zakłócają funkcjonowanie. Tymi objawami mogą być: długotrwały smutek i niski nastrój i/lub wyraźna utrata zainteresowania, brak odczuwania przyjemności, problemy ze snem, zwiększony lub zmniejszony apetyt, nadmiar lub niedomiar energii, pobudzenie lub spowolnienie ruchu, słaba koncentracja i niezdeterminowanie, poczucie bezużyteczności lub nadmierne poczucie winy, myśli samobójcze. Mogą wystąpić objawy psychotyczne lub nie. Należy skonsultować z pacjentem wybór antydepresantu. Decydując się na przepisaniu leku przeciwdepresyjnego, zazwyczaj powinien to być lek z grupy SSRI (postać generyczna), ponieważ leki z grupy SSRI są równie skuteczne jak inne leki przeciwdepresyjne i mają korzystny stosunek korzyści do ryzyka. Należy również wziąć pod uwagę, że: <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie leków z grupy SSRI związane jest z większym ryzykiem krwawienia szczególnie u osób starszych lub u osób przyjmujących inne leki, które mogą uszkadzać błonę śluzową żołądka lub utrudniać krzepnięcie krwi. W szczególności należy rozważyć przepisanie leku gastroprotekcijnego u osób starszych przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne lub aspirynę; • stosowanie fluoksetny, fluoksaminy i paroksetyny wiąże się z większą skłonnością do interakcji lekowych w porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI, • stosowania paroksetyny wiąże się z częstszym występowaniem objawów prowadzących do przerwania </p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>leczenia niż w przypadku innych leków z grupy SSRI.</p> <p>Podczas wyboru antydepresantów należy również wziąć pod uwagę toksyczność przy przedawkowaniu dla osób szczególnie obciążonych ryzykiem samobójstwa. Należy mieć świadomość, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> wenlafakyna związana jest z większym ryzykiem śmierci z powodu przedawkowania w porównaniu z innymi antydepresantami o porównywalnej efektywności, rekomendowanymi do rutynowego stosowania w podstawowej opiece medycznej, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA), z wyjątkiem lofepraminy, wiążą się z większym ryzykiem przedawkowania. <p>Przepisując inne leki niż SSRI, należy wziąć pod uwagę, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> istnieje zwiększone prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu efektów ubocznych (i wynikającej z tego powodu konieczności zmniejszenia dawki) związane ze stosowaniem wenlafaksyny, duloksetyny i TCA. <p>Szczególne środki ostrożności, przeciwwskazania i wymagania dotyczące niektórych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie większych dawek wenlafaksyny może powodować zaburzenia rytmu serca i konieczność monitorowania ciśnienia krwi pacjenta, stosowanie wenlafaksyny i duloksetyny może powodować nadciśnienie, stosowanie TCA może powodować podciśnienie ortostatyczne i arytmie, istnieje potrzeba monitorowania starszych pacjentów przy użyciu mianseryny. <p>Nieodwracalne inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), tj. frenelzyna, powinny być przepisywane tylko przez specjalistów z zakresu zdrowia psychicznego.</p> <p>Nie zaleca się przepisywania doslepiny.</p> <p>Dla pacjentów cierpiących na depresję o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego zaleca się stosowanie leków antydepresyjnych w skojarzeniu z wysoce intensywną terapią psychologiczną, najczęściej poznawczo-behavioralną (CBT, ang. cognitive-behavioral therapy) lub interpersonalną (IPT, ang. interpersonal therapy).</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>American College of Physicians (ACP), 2016 (USA)</p> <p><i>Konflikt interesów: Cały Komitet deklaruje, omawia i rozwiązuje wszelkie konflikty interesów członków Komitetu Wytycznych Klinicznych i ACP. Jeśli konflikt interesów nie może zostać rozwiązany, członek konfliktu musi wycofać się z udziału w pracach.</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą niefarmakologicznych i farmakologicznych metod leczenia dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi</p> <p>ACP zaleca klinicyście wybór pomiędzy terapią poznawczo-behavioralną, a antydepresantami drugiej generacji w leczeniu pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, po przedyskutowaniu z pacjentem działań niepożądanych, kosztów, dostępności i preferencji. (<i>Silny stopień rekomendacji, umiarkowana jakość dowodów</i>).</p> <p>Umiarkowanej jakości dowody wskazują, że terapia poznawczo-behavioralna i antydepresanty drugiej generacji SGAs (ang. second-generation antidepressants) wykazują podobną efektywność leczenia dużych epizodów depresyjnych (MDD). Tej samej jakości dowody sugerują, że odsetek osób przerywających leczenie jest podobny wśród stosujących terapię poznawczo-behavioralną – CBT, jak i SGAs, chociaż częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych jest nieistotnie statystycznie większa w grupie stosującej SGAs. Chociaż SGAs są początkowo często przepisywane pacjentom cierpiącym na depresję to CBT jest rozsądnym podejściem do wstępnego leczenia i powinno być uważane za alternatywne leczenie dla SGAs. Co więcej zauważono różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych od łagodnych (zaparcia, biegunka, zawroty, bóle głowy, bezsenność, nudności, senność) do poważnych (zaburzenia seksualne, samobójstwo) wśród leków SGAs. Bupropion jest związany z mniejszym odsetkiem zdarzeń niepożądanych dotyczących seksualności niż fluoksetyna i sertralina, podczas gdy paroksetyna ma większy odsetek zaburzeń seksualnych niż fluoksetyna, fluwoksamina, nefazodon i sertralina. Lekarze powinni przedyskutować z pacjentem wszystkie zdarzenia niepożądane przed wybraniem danego leku.</p> <p><i>Sila rekomendacji:</i> Silna rekomendacja – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko, lub ryzyko wyraźnie przewyższa korzyści, Słaba rekomendacja – korzyści równoważą się z ryzykiem, istnieje znaczna niepewność co do ryzyka.</p> <p><i>Poziom jakości dowodów:</i> Wysokiej jakości dowody - uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego i dobrze przeprowadzonego RCT, które dają spójne wyniki. Umiarkowanej jakości dowody – uzyskane z RCT z istotnymi ograniczeniami, lub RCT z bardzo małą liczbą pacjentów, a także dobrze zaprojektowanych badań kontrolowanych bez randomizacji, lub dobrze zaprojektowanych badań kohortowych, lub badań kliniczno-kontrolnych. Niskiej jakości dowody – uzyskane z badań obserwacyjnych zazwyczaj zaliczanych do badań niskiej jakości ze względu na ryzyko wystąpienia stronniczości.</p> <p><i>Źródło finansowania: Wsparcie finansowe na opracowanie wytycznych dotyczących praktyki ACP znajduje się w budżecie operacyjnym ACP (American College of Physicians).</i></p>
<p>The Management of Major Depressive Disorder Working Group (Klinika Departamentu Spraw Weteranów (VA) i Departamentu Obrony</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych pacjentów cierpiących na duże zaburzenia depresyjne (w szczególności skierowane są do weteranów wojennych)</p> <p>Autorzy wytycznych zalecają pacjentom ze złożoną MDD (ciężka, chroniczna, nawracająca) opiekę przez specjalistów w zakresie zdrowia psychicznego. Nie ma jednoznacznych dowodów na przewagę któregośkolwiek leku w leczeniu MDD pod względem odpowiedzi na leczenie oraz odsetka remisji. Autorzy rekomendacji zalecają rozpocząć leczenie bupropionem, mirtazapiną, SNRI lub SSRI, u pacjentów u których nie ma przeciwwskazań do</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																														
<p>(DoD), 2016 (USA)</p> <p><i>Konflikt interesów: Autorzy wytycznych byli zobowiązani do ujawnienia wszelkich potencjalnych konfliktów interesów w ciągu ostatnich 12 miesięcy. W przypadku potencjalnego konfliktu, autor był zgłaszany do Office of Evidence Based Practice i na tej podstawie zdecydowano o ewentualnym ograniczeniu lub wykluczeniu z uczestnictwa w tworzeniu wytycznych</i></p>	<p>stosowania tych leków (np. interakcji z innymi lekami, alergia, czy współwystępujące choroby). W przypadku ww. rodzajów MDD zaleca się farmakoterapię skojarzoną z psychoterapią.</p> <p><u>Farmakoterapia (pierwsza linia leczenia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SSRI, • SNRI, • Mirtazapina, • Bupropion. <p><u>Psychoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia akceptacji i zaangażowania, • Terapia behawioralna, • Terapia poznawczo – behawioralna, • Terapia interpersonalna, • Oparta na świadomości terapia poznawcza, • Terapia rozwiązywania problemów. <p>Wszystkie leki z grupy SSRI są akceptowalne w pierwszej linii leczenia MDD u dorosłych pacjentów oprócz fluwoksaminy. Fluwoksamina jest lekiem niezatwierdzonym przez Amerykańską Agencję do Spraw Żywności i Leków, FDA (ang. Food and Drug Administration). Sertralina jest najlepszą opcją leczenia dla kobiet w ciąży i kobiet po porodzie planujących karmić piersią (z uwagi na krótki czas półtrwania). Bupropion można rozważyć u pacjentów, którzy chcą rzucić palenie, przeciwwskazany jest u pacjentów z drgawkami, anoreksją czy bulimią. Bupropion i mirtazapina jest wskazana dla pacjentów, którzy doświadczali nieakceptowalnych działań niepożądanych związanych z seksualnością z powodu innych antydepresantów. Mirtazapina jest przeciwwskazana dla pacjentów, u których przyrost masy ciała lub uspokojenie może być problematyczne (<i>Silna rekomendacja</i>).</p> <p>W przypadku leczenia ciężkiej MDD u pacjentów opornych na leczenie, którzy stosowali co najmniej dwie metody farmakoterapii, autorzy rekomendacji zalecają inhibitory monoaminooksydazy (MAOIs) lub trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA) z jednoczesną edukacją pacjenta na temat bezpieczeństwa i działań niepożądanych stosowanych medykamentów (<i>Silna rekomendacja</i>).</p> <p>Skuteczność TCA i MAOIs jest porównywalna z innymi antydepresantami, a wobec niektórych typów MDD (melancholia, atypowa depresja) stwierdzono przewagę korzyści. Jednak ich profil bezpieczeństwa, sprawia, że są mniej akceptowalne niż leki z pierwszej linii leczenia tj. SSRI.</p> <p><u>Silna rekomendacji:</u></p> <p><i>Silna rekomendacja – wskazuje na fakt, iż Work Group jest wysoce przekonana, że pożądane punkty końcowe przewyższają niepożądane punkty końcowe.</i></p> <p><i>Słaba rekomendacja - niepewność Work Group na temat wyższości pomiędzy pożądanymi, a niepożądanymi punktami końcowymi.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>																														
<p>Canadian Network Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), 2016 (Kanada)</p> <p><i>Konflikt interesów: Wszyscy autorzy wytycznych ujawnili potencjalny konflikt interesów (dostępne na stronie www.canmat.org).</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą farmakologicznego leczenia dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi</p> <p>Wybór antydepresantu powinien uwzględniać zarówno ekspertyzę lekarza jak i percepcję oraz preferencje pacjenta. SSRI, SNRI, agomelatyna, bupropion i mirtazapina pozostają lekami rekomendowanymi w pierwszej linii leczenia MDD. Wortioksetyna jest również lekiem zalecanym w pierwszej linii leczenia.</p> <p>Substancje lecznicze zalecane w drugiej linii leczenia: TCA, kwetiapina, trazodon (większe obciążenia skutkami ubocznymi), moklobemid, selegilina (potencjalnie poważne interakcje między lekami), lewomilnacipran (brak profilaktyki porównawczej i zapobiegania nawrotom) i wilazodon (brak danych na temat zapobiegania nawrotom, konieczność miareczkowania i przyjmowania z jedzeniem).</p> <p>Trzecia linia leczenia: inhibitory MAO (większe obciążenie skutkami ubocznymi i potencjalne interakcje między lekiem, a dietą).</p> <p>Rodzaje antydepresantów, mechanizm działania, zakres dawkowania</p> <table border="1" data-bbox="376 1615 1457 1998"> <thead> <tr> <th data-bbox="376 1615 759 1653">Antydepresant (nazwa handlowa)</th> <th data-bbox="759 1615 1177 1653">Mechanizm działania</th> <th data-bbox="1177 1615 1457 1653">Zakres dawkowania [mg]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="376 1653 1457 1697" style="text-align: center;">Pierwsza linia leczenia (poziom dowodów 1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1697 759 1731">Agomelatyna (Valdoxan)</td> <td data-bbox="759 1697 1177 1731">Agonista MT₁ i MT₂</td> <td data-bbox="1177 1697 1457 1731">25-50</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1731 759 1765">Bupropion (Welbutrin)</td> <td data-bbox="759 1731 1177 1765">NDRI</td> <td data-bbox="1177 1731 1457 1765">150-300</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1765 759 1798">Citalopram (Celexa, Cipramil)</td> <td data-bbox="759 1765 1177 1798">SSRI</td> <td data-bbox="1177 1765 1457 1798">20-40</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1798 759 1832">Deswenlafaksyna (Pristiq)</td> <td data-bbox="759 1798 1177 1832">SNRI</td> <td data-bbox="1177 1798 1457 1832">50-100</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1832 759 1865">Duloksetyna (Cymbalta)</td> <td data-bbox="759 1832 1177 1865">SNRI</td> <td data-bbox="1177 1832 1457 1865">60</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1865 759 1899">Escitalopram (Cipralext, Lexapro)</td> <td data-bbox="759 1865 1177 1899">SSRI</td> <td data-bbox="1177 1865 1457 1899">10-20</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1899 759 1933">Fluoksetyna (Prozac)</td> <td data-bbox="759 1899 1177 1933">SSRI</td> <td data-bbox="1177 1899 1457 1933">20-60</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1933 759 1998">Fluwoksamina (Luvox)</td> <td data-bbox="759 1933 1177 1998">SSRI</td> <td data-bbox="1177 1933 1457 1998">100-300</td> </tr> </tbody> </table>	Antydepresant (nazwa handlowa)	Mechanizm działania	Zakres dawkowania [mg]	Pierwsza linia leczenia (poziom dowodów 1)			Agomelatyna (Valdoxan)	Agonista MT ₁ i MT ₂	25-50	Bupropion (Welbutrin)	NDRI	150-300	Citalopram (Celexa, Cipramil)	SSRI	20-40	Deswenlafaksyna (Pristiq)	SNRI	50-100	Duloksetyna (Cymbalta)	SNRI	60	Escitalopram (Cipralext, Lexapro)	SSRI	10-20	Fluoksetyna (Prozac)	SSRI	20-60	Fluwoksamina (Luvox)	SSRI	100-300
Antydepresant (nazwa handlowa)	Mechanizm działania	Zakres dawkowania [mg]																													
Pierwsza linia leczenia (poziom dowodów 1)																															
Agomelatyna (Valdoxan)	Agonista MT ₁ i MT ₂	25-50																													
Bupropion (Welbutrin)	NDRI	150-300																													
Citalopram (Celexa, Cipramil)	SSRI	20-40																													
Deswenlafaksyna (Pristiq)	SNRI	50-100																													
Duloksetyna (Cymbalta)	SNRI	60																													
Escitalopram (Cipralext, Lexapro)	SSRI	10-20																													
Fluoksetyna (Prozac)	SSRI	20-60																													
Fluwoksamina (Luvox)	SSRI	100-300																													

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Mianseryna (Tolvon)	Alfa2-agonista adrenergiczny	60-120
	Milnaciprana (Ixel)	SNRI	100
	Mirtazapina (Remeron)	Alfa2-agonista adrenergiczny	15-45
	Paroksetyna (Paxil)	SSRI	20-50
	Sertralina (Zoloft)	SSRI	50-200
	Wenlafaksyna (Effexor)	SNRI	75-225
	Wortiokestyna (Brintellix, Trintellix)	Inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny	10-20
	Druga linia leczenia (poziom dowodów 1)		
	Amitryptylina, klomipramina i inne	TCA	Różne
	Lewomilnacipran (Fetzima)	SNRI	40-120
	Moclobemid (Manerix)	Odwracalny inhibitor MAO	300-600
	Kwetiapina (Seroquel)	Atypowy lek przeciwpsychotyczny	150-300
	Transdermalna Selegilina (Emsam)	Nieodwracalny inh bitor MAO	6-12
	Trazodon (Desyrel)	Inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny	150-300
	Wilazodon (Viibryd)	Inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny	Miareczkowanie od 10
Trzecia linia leczenia (poziom dowodów 1)			
Fenelzyna (Nardil)	Nieodwracalny inh bitor MAO	45-90	
Tranlycypromina (Parnate)	Nieodwracalny inh bitor MAO	20-60	
Reboksetyna (Edronax)	Inh bitor zwrotnego wychwytu noradrenaliny	8-10	
<u>Poziom jakości dowodów:</u>			
1 – Metaanaliza z wąskim przedziałem ufności i/lub 2 lub więcej RCT z odpowiednią ilością uczestników, preferowane badanie kontrolowane z grupa placebo,			
2 – Metaanaliza z szerokim przedziałem ufności i/lub 1 lub więcej RCT z odpowiednią ilością uczestników,			
3 – Małe badanie RCT lub nierandomizowane kontrolowane badanie prospektywne albo seria przypadków, lub wysokiej jakości badanie retrospektywne,			
4 – Opinie ekspertów,			
<u>Źródło finansowania:</u> Wytyczne zostały w całości sfinansowane przez wewnętrzne fundusze CANMAT; nie szukano ani nie otrzymywano żadnego wsparcia zewnętrznego.			
<p>American Psychiatric Association, 2015 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Członkowie Work Group zostali wybrani na podstawie ich wiedzy fachowej i uczciwości, i zgodzili się ujawnić wszystkie potencjalne konflikty interesów przed i w trakcie ich pracy sobie nawzajem oraz komitetowi: the Steering Committee on Practice Guidelines</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczą leczenia pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi</p> <p>Terapia skojarzona (psychoterapia i terapia lekami przeciwdepresyjnymi) może być stosowana w początkowej fazie leczenia pacjentów z MDD o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Co więcej, łączenie psychoterapii z lekami może być użyteczne w początkowej fazie leczenia nawet w przypadkach o mniejszym nasileniu u pacjentów z psychologicznymi i interpersonalnymi problemami. Przy wyborze leków przeciwdepresyjnych lub psychoterapii w leczeniu skojarzonym, takie same czynniki powinny być brane pod uwagę jak przy wyborze psychoterapii czy farmakoterapii stosowanych w monoterapii.</p> <p>Leczenie ostrej fazy dużego zaburzenia depresyjnego powinno mieć na celu wywołanie remisji i uzyskanie całkowitego powrotu do podstawowego poziomu funkcjonowania pacjenta. Leczenie ostrej fazy powinno się składać z farmakoterapii skupionej na depresji, połączenia medykamentów z psychoterapią lub innych terapii somatycznych takich jak elektrowstrząsy, przeczczaskowa stymulacja magnetyczna, terapia światłem.</p> <p><u>Farmakoterapia:</u></p> <p>Leczenie antydepresantami jest zalecane z wyboru w początkowej fazie leczenia dla pacjentów z MDD o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego i zdecydowanie powinno być stosowane u pacjentów, którzy cierpią na MDD o ciężkim nasileniu, chyba że planowana jest terapia elektrowstrząsami [I]. Z uwagi na fakt, że efektywność leków przeciwdepresyjnych jest generalnie porównywalna pomiędzy klasami (i w klasach), ich wybór jest w dużej mierze oparty na: przewidywaniu działań niepożądanych, bezpieczeństwie i tolerancji tych działań niepożądanych przez indywidualnych pacjentów, farmakologicznych właściwościach leków (tj. czas półtrwania, oddziaływania z enzymem cytochromowym P450, inne interakcje) i dodatkowych czynnikach tj. odpowiedź na leczenie w poprzednich epizodach, koszt i preferencje pacjenta [I]. Dla większości pacjentów optymalne są leki z grupy SSRI i SNRI, mirtazapina lub bupropion [I]. Ogólnie stosowanie inhibitorów MAO (tj. fenelzyna, tranlycypromina, izokarboksazyd) powinno być ograniczone do pacjentów, którzy nie odpowiadają na inne metody leczenia (podczas stosowania tych leków są ograniczenia dietetyczne, duże ryzyko interakcji z innymi lekami). Dla pacjentów, którzy preferują terapie uzupełniające i alternatywne, można rozważyć S-adenozylometioninę [III] i ziele dziurawca [III], chociaż dowody na ich skuteczność są niewielkie, a dodatkowo mogą wystąpić interakcje ziela dziurawca z innymi lekami [I].</p> <p>Po rozpoczęciu leczenia antydepresantami, szybkość dostosowywania dawki terapeutycznej powinna zależeć od wieku pacjenta, rodzaju leczenia, obecności współistniejących chorób, równoczesnego stosowania farmakoterapii</p>		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>lub działań niepożądanych [I]. Podczas ostrej fazy leczenia pacjent powinien być ostrożnie i systematycznie monitorowany, aby ocenić jego odpowiedź na leczenie, zidentyfikować pojawienie się działań niepożądanych (takich jak: objawów żołądkowo-jelitowych, uspokojenia, bezsenności pobudzenia, zmiany masy ciała) [I]. Częstość monitorowania pacjentów powinna być uzależniona od nasilenia działań niepożądanych przy wybranym leczeniu [II]. Jeśli wystąpią działania niepożądane, początkową strategią jest obniżenie dawki leku lub zmiana leku przeciwdepresyjnego [I].</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u> [I] – Zalecane z dużym zaufaniem klinicznym, [II] – zalecane z umiarkowanym zaufaniem klinicznym, [III] – zalecane w indywidualnych okolicznościach. Źródło finansowania: American Psychiatric Association (APA).</p>
<p>British Association for Psychopharmacology guidelines, 2015 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy autorzy wypełnili oświadczenie o konflikcie interesów, które znajdują się w biurze the British Association for Psychopharmacology zgodnie z polityką British Association for Psychopharmacology</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaburzeń depresyjnych lekami przeciwdepresyjnymi</p> <p><u>Ostra faza leczenia – wskazania dla farmakoterapii:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Należy określić czas trwania, nasilenie i rodzaj objawów depresji, aby dobrać odpowiednie leczenie (A). 2) Leki przeciwdepresyjne są lekami pierwszego rzutu w leczeniu MDD o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia u dorosłych pacjentów niezależnie od czynników środowiskowych i symptomów depresji (A) oraz w przypadku depresji o dowolnym nasileniu, która trwała 2 lata lub dłużej (A). 3) Leki przeciwdepresyjne są opcją terapeutyczną w przypadkach krótkotrwałej i o łagodnym nasileniu MDD u dorosłych (B); należy je rozważyć w przypadku gdy w przeszłości występowała nawracająca depresja o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia (D) lub w przypadku depresji utrzymującej się więcej niż 2-3 miesiące (D). 4) Leki przeciwdepresyjne nie są lekami pierwszego rzutu dla krótkotrwałej subprogowej depresji u dorosłych (A) ale należy je rozważyć jeśli depresja utrzymuje się przez 2-3 miesiące (C) lub w przeszłości występowała duża depresja o umiarkowanym do ciężkiego nasileniu (D). 5) Gdy leki przeciwdepresyjne nie są lekami pierwszego rzutu minimalne leczenie powinno obejmować obserwację i aktywne monitorowanie objawów (S). <p><u>Wybór leków przeciwdepresyjnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór antydepresantów powinien opierać się na indywidualnych wymaganiach pacjenta (w miarę możliwości); należy również wziąć pod uwagę długotrwałe i krótkotrwałe efekty uboczne (S). • Przy braku występowania specjalnych czynników, wybór leków przeciwdepresyjnych powinien opierać się na lepiej tolerowanym i bezpieczniejszym w przypadku przedawkowania (S). Istnieje wiele dowodów, że SSRI, razem z innymi najnowszymi lekami przeciwdepresyjnymi, powinny być lekami pierwszego rzutu (D). • Starsze TCA powinny zostać zarezerwowane do sytuacji gdy leki z pierwszej linii leczenia zawiodą (D). • Starsze MAOI powinny być zarezerwowane w przypadku gdy leki z pierwszej linii leczenia nie przynoszą oczekiwanych efektów i powinny być inicjowane wyłącznie przez klinicystów z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń nastroju (D). • U pacjentów którzy są ciężko chorzy lub w innych sytuacjach gdzie maksymalizacja efektów ma znaczenie nadrzędne, należy rozważyć: klomipraminę (B), wenlafaksynę (≥150 mg) (B), escitalopram (20 mg) (B), sertralina (B), amitriptylina (C) lub mirtazapina (C). • W depresjach psychotycznych należy początkowo połączyć leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne zamiast leczenia samym lekiem przeciwdepresyjnym (A) lub samy lekiem przeciwpsychotycznym (A). <p><u>Inne czynniki które należy rozważyć przy wyborze leków przeciwdepresyjnych to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferencje pacjenta (B), • Powiązane zaburzenia psychotyczne, które mogą w szczególności reagować na określoną klasę leków przeciwdepresyjnych (np. zaburzenie obsesyjno-kompulsywne i SSRI) (B), • Poprzednia odpowiedź na leczenie konkretnym lekiem (D), • Tolerancja i działania niepożądane spowodowane wcześniej przyjmowanymi lekami (D), • Prawdopodobieństwo wystąpienia skutków ubocznych (uspokojenie seksualne, przyrost masy ciała) (C), • Niska śmiertelność w przypadku przedawkowania, jeżeli w przeszłości miało miejsce przedawkowanie lub jeżeli istnieje prawdopodobieństwo próby przedawkowania (D), • Współistniejące choroby lub schorzenia, które mogą powodować, że lek będzie bardziej szkodliwy lub mniej tolerowany przez danego pacjenta (C), • Równoczesne przyjmowanie leków, które mogą wchodzić w interakcję z lekami przeciwdepresyjnymi (C), • Historia rodzinna zróżnicowanej odpowiedzi w przypadku wyboru między TCA i IMAO (C), • Obecność nietypowych cech (gorsza reakcja na imipraminy niż fenelzyny) (B). <p><u>Sila rekomendacji:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(A) – Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I, (B) – Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii II lub ekstrapolowane zalecenia z dowodów kategorii I, (C) – Bezpośrednio oparte na podstawie dowodów kategorii III lub ekstrapolowane zalecenia z dowodów kategorii I lub II, (D) – Bezpośrednio oparte na podstawie dowodów kategorii IV lub ekstrapolowane zalecenia z dowodów kategorii I, II lub III; (S) – Standardy dobrej praktyki</p> <p>Kategorie dowodów: I – dowody z metaanalizy RCT, co najmniej jedno duże, dobrej jakości RCT lub powtórzone mniejsze RCT, II – dowody z małych nie powtórzonych RCT, co najmniej jedno kontrolowane badanie bez randomizacji lub dowody z innego rodzaju badania quasi-eksperymentalnego, III – dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych tj. niekontrolowane, porównawcze badanie i kliniczno-kontrolne, IV – opinie ekspertów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Autorzy nie otrzymali żadnego wsparcia finansowego. Koszty podróży i zakwaterowania związane z uczestnictwem w spotkaniu zostały zwrócone w razie potrzeby przez British Association for Psychopharmacology.</p>
<p>World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), 2013 (aktualizacja dot. leczenia podtrzymującego 2015) (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów.</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia biologicznego zaburzeń depresyjnych</p> <p>W oparciu o międzynarodowe wytyczne (NICE 2009, CANMAT 2009, SGPPN 2009, APA 2010) i inne dowody z przeglądów systematycznych, istnieje jednogłośna zgoda, co do stosowania leków przeciwdepresyjnych i preferowanej klasy leków (tj. SSRI) w leczeniu depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>SSRI są lekami najczęściej rozważanymi jako leki pierwszego rzutu, a następnie mirtazapina, SNRI i TCA, bupropion, tianeptin i agomelatyna. TCA są zazwyczaj zalecane jako leki drugiego rzutu. W przypadku inhibitorów MAO, istnieje mniejsza zgodność, choć najczęściej są one postrzegane głównie jako opcja w depresji opornej na leczenie.</p> <p>W leczeniu ciężkich epizodów depresyjnych autorzy wytycznych rekomendują TCA, SSRI i SNRI oraz elektrowstrząsy i inhibitory MAO w uzasadnionych przypadkach.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Przygotowanie wytycznych nie było finansowo wspierane przez żadną organizację komercyjną</p>

Skróty: SSRI – (ang. ang. selective serotonin reuptake inhibitor) selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, SNRI – (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor) inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, NDRI – (ang. norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor) selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy), CBT – (ang. cognitive-behavioral therapy) psychoterapia poznawczo-behawioralna, IPT – (ang. interpersonal therapy) terapia interpersonalna, TCA – (ang. tricyclic antidepressants) trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, ACP – American College of Physicians, SGAs – (ang. second-generation antidepressants) leki przeciwdepresyjne drugiej generacji (tj. leki z grup: SSRI, SNRI i selektywne SNRI), MDD – (ang. major depressive disorder) duże zaburzenia depresyjne, RCT – (ang. randomised controlled trial) randomizowane badanie kontrolowane, VA - Departamentu Spraw Weteranów, DoD - Departament Obrony, FDA - (ang. Food and Drug Administration) Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków, CANMAT – Canadian Network Mood and Anxiety Treatments, MAOI (ang. monoamine oxidase inhibitors) - Inhibitory monoaminooksydazy

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu otrzymano 2 opinie eksperckie.

Profesor Jarema wskazał, iż aktualnie w ocenianym wskazaniu stosuje się wenlafaksynę, która stanowi technologię opcjonalną dla duloksetyny. Natomiast prof. Rybakowski podał, iż u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 32.2 i 33.2 stosuje się leki przeciwdepresyjne, a u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 32.3 i 33.3 stosuje się lek przeciwdepresyjny skojarzony z lekiem przeciwpsychotycznym.

Zdaniem prof. Jaremy głównymi problemami ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia jest ich *ograniczona skuteczność i zła tolerancja*, natomiast zdaniem prof. Rybakowskiego *brak refundacji niektórych leków przeciwdepresyjnych (m.in. duloksetyny)*. Według prof. Jaremy *zwiększenie dostępności do Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS)* mogłoby poprawić sytuację pacjentów z ocenianej populacji, natomiast w opinii prof. Rybakowskiego sytuację pacjentów mogłaby poprawić *refundacja duloksetyny*.

Eksperci zapytani o grupę pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać ze stosowania duloksetyny wskazali, iż są to *pacjenci cierpiący na depresję, a jednocześnie odczuwający dolegliwości bólowe*. Eksperci nie widzą możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją leku Depratal oraz problemów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Jednakże według prof. Rybakowskiego *refundacja duloksetyny może przyczynić się do zwiększenia stosowania leku (o ok. 20%) w depresji*

o *mniejszym nasileniu*. Natomiast zdaniem prof. Jaremy w przypadku objęcia refundacją apteczną produktu leczniczego Depratal istnieje ryzyko, iż będzie on przepisywany pacjentom o lżejszym nasileniu depresji niż oceniane wskazanie.

Ponadto eksperci podali dobowe dawki duloksetyny oraz jej komparatorów stosowane w praktyce klinicznej w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych o ciężkim nasileniu. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 12. Dobowe dawki leków wg WHO oraz ekspertów

Nazwa substancji	DDD wg WHO [mg]	Dobowe dawki wskazane przez ekspertów [mg]	
		Prof. dr hab. Marek Jarema Specjalista w dziedzinie psychiatrii i neurologii	Prof. dr hab. Janusz Rybakowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii
Duloksetyna	60	60	60-120
Wenlafaksyna	100	150	150-300
Fluoksetyna	20	20	40-60
Paroksetyna	20	20	40-60
Sertralina	50	100	100-200

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r., obecnie w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych refundowane są produkty lecznicze zawierające następujące substancje czynne: agomelatyna, amitryptylina, klomipramina, fluoksetyna, fluwoksamina, mianseryna, moklobemid, paroksetyna, sertralina, tianeptyna, wenlafaksyna.

Szczegóły dotyczące refundacji ww. substancji czynnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Kosz refundacji substancji czynnych w leczeniu depresji w przeliczeniu na DDD

Substancja czynna	DDD (mg)	UCZ [zł]/DDD	CHB [zł]/DDD	WLF [zł]/DDD	PO	WDS [zł]/DDD	WD NFZ [zł]/DDD
225.1, Leki przeciwdepresyjne - agomelatyna							
Agomelatinum	25	3,47	3,65	4,13	30%	1,24	2,89
183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe							
Amitriptylinum	75	0,49–0,74	0,51–0,78	0,15	30%	0,45–0,72	0,11
	75	0,49–0,74	0,51–0,78	0,15	bezpłatny do limitu	0,40–0,67	0,15
Clomipraminum	100	1,14–2,3	1,2–2,42	1,54	bezpłatny do limitu	0,0–1,36	1,54
184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny							
Fluoxetinum	20	0,35–0,91	0,36–0,95	0,43	30%	0,17–0,78	0,3
Fluvoxaminum	100	1,11	1,17	0,43	30%	0,98	0,3
Paroxetinum	20	0,3–0,5	0,31–0,53	0,43	30%	0,13–0,34	0,3
Sertralinum	50	0,24–0,54	0,25–0,57	0,32–0,43	30%	0,09–0,38	0,22–0,3
225.0, Leki przeciwdepresyjne - mianseryna							
Mianserinum	60	1,26–1,43	1,32–1,5	1,61–1,73	30%	0,48–0,78	1,12–1,21
227.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO -moklobemid							
Moclobemidum	300	0,79–1,17	0,83–1,23	1,09	30%	0,33–0,73	0,77
187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne							
Tianeptinum	37,5	1,08–1,67	1,13–1,76	0,85	30%	0,72–1,41	0,59
Trazodonum	300	1,71–1,81	1,8–1,9	0,85	30%	1,38–1,56	0,59
Venlafaxinum	100	0,39–0,93	0,41–0,98	0,57–0,85	30%	0,17–0,62	0,4–0,59

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WD NFZ – wysokość dopłaty NFZ; DDD – zdefiniowana dawka dobową (ang. defined daily dose)

Wykaz wszystkim produktów leczniczych refundowanych w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych znajduje się w załączniku 7 (rozdział 15. Załączniki).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca dla ocenianej technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu jako komparator główny wybrał wenlafaksynę, która jest refundowana ze środków publicznych w Polsce oraz ma taki sam mechanizm działania co duloksetyna i należy do tej samej grupy farmakoterapeutycznej tj. grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI).

Jako dodatkowe komparatory dla duloksetyny wybrano refundowane leki o podobnym mechanizmie działania, należące do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Z uwagi na największy udział w rynku w porównaniu do innych leków z grupy SSRI wybrano fluoksetynę, paroksetynę i setralinę.

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

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Wenlafaksyna	<i>Spośród substancji czynnych refundowanych w Polsce, a stosowanych w depresji o ciężkim nasileniu, w pierwszej kolejności jako komparator dla duloksetyny wybrano preparaty charakteryzujące się takim samym mechanizmem działania jak analizowana opcja terapeutyczna tj. należące do grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Z uwagi na przynależność do tej samej grupy farmakoterapeutycznej, wenlafaksyna może być stosowana u pacjentów o takim samym profilu choroby jak duloksetyna. Wenlafaksyna jest zarejestrowana w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, a ponadto w części wytycznych praktyki klinicznej jest wymieniana jako alternatywna terapia we wnioskowanym wskazaniu.</i>	Wybór wenlafaksyny jako komparatora głównego, zdaniem analityków Agencji należy uznać za zasadny. Oprócz wenlafaksyny brak jest w Polsce refundowanej substancji czynnej o takim samym mechanizmie działania (SNRI).
Fluoksetyna	<i>Jako dodatkowe komparatory dla duloksetyny wybrano preparaty o częściowo podobnym mechanizmie działania (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, SSRI), wskazując, że mogą być stosowane w podobnej grupie pacjentów jak interwencja wnioskowana.</i>	Wybór preparatów z grupy SSRI o największym udziale w rynku sprzedaży tj. fluoksetyny, paroksetyny i setraliny, jako komparatorów dodatkowych zdaniem analityków Agencji należy uznać za zasadny.
Paroksetyna	<i>Wszystkie refundowane w Polsce preparaty, zawierające substancje czynne z grupy SSRI posiadają w ChPL wśród zarejestrowanych wskazań, leczenie epizodów dużej depresji. Ponadto zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej stanowią standard leczenia zaburzeń depresyjnych.</i>	
Sertralina	<i>Po przeprowadzonej analizie rynku sprzedaży refundowanych leków z grupy SSRI wybrano komparatory mające największy udział w rynku zarówno w odniesieniu do wartości refundacji jak i liczby wykorzystanych zdefiniowanych dziennych dawek względem innym preparatów z grupy SSRI (wykluczono fluwoksaminę z grupy dodatkowych komparatorów).</i>	

Skróty: SNRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor), SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors), ChPL – charakterystyka Produktu Leczniczego

Komentarz analityków Agencji

Wybór przez wnioskodawcę interwencji porównawczych dla duloksetyny jest zgodny z wytycznymi klinicznymi, praktyką kliniczną w Polsce oraz opinią ekspertów. Uznanie wenlafaksyny za komparator główny jest uzasadnione ze względu na taki sam mechanizm działania i zostało poparte opinią profesora Jaremy.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Depratal (duloksetyna) w populacji dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10).

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych do analizy efektywności klinicznej.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10). W przypadku zidentyfikowania niewielkiej liczby takich badań uwzględniono możliwość włączenia badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ze schorzeniami innymi niż duże zaburzenia depresyjne (ang. MDD – major depressive disorders); Pacjenci z MDD, której przyczyną było uzależnienie od alkoholu/substancji aktywnych; Populacja pediatryczna; Zdrowi ochotnicy. 	W przypadku dostępności wyników badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej, wyniki badań dla szerszej populacji należy traktować jako dowody dodatkowe, co zostało uwzględnione w niniejszej AWA. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 zaburzenia depresyjne spowodowane spożyciem alkoholu lub substancji psychoaktywnych objęte są oddzielnymi kodami, dlatego pominięcie ich przez wnioskodawcę jest uzasadnione.
Interwencja	Duloksetyna (produkt leczniczy Depratal, tabletki dojelitowe) w monoterapii, stosowana zgodnie z dawkowaniem dobowym przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Uwzględniono możliwość jednoczesnego przyjmowania np. leków nasennych, środków stosowanych w leczeniu chorób somatycznych, leków stosowanych stale przez pacjentów.	Duloksetyna w skojarzeniu z lekami psychotropowymi będącymi również przedmiotem badania (leczenie skojarzone – przypis analityka Agencji).	Zgodnie z ChPL Depratal zalecana dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 60 mg dziennie w podaniu jednorazowym. Maksymalna dawka przewidywana przez ChPL to 120 mg, jednak nie ma dowodów by zwiększenie dawki przynosiło korzyści w przypadku braku odpowiedzi na zalecaną dawkę początkową.
Komparatory	Komparator podstawowy: <ul style="list-style-type: none"> wenlafaksyna. Komparatory dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> fluoksetyna, paroksetyna, sertralina. 	Inny niż wymienione, np. placebo, psychoterapia. Badania dotyczące tylko porównania dawek/sposobów podania duloksetyny traktowano jako niespełniające kryteriów kwalifikacji do przeglądu.	Szczegółowy komentarz dotyczący wyboru komparatora zamieszczono w rozdziale 3.6.
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ocena odpowiedzi na leczenie; remisja choroby i czas do uzyskania remisji choroby; zmiana wyniku w jakichkolwiek skalach służących do oceny nasilenia objawów depresji, wpływu depresji na życie codzienne i oceny efektów 	<ul style="list-style-type: none"> Trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe, Właściwości farmakokinetyczne; Właściwości farmakodynamiczne 	Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi badań klinicznych w depresji zalecanymi pierwszorzędowymi punktami klinicznymi są oceny w skalach HAMD-17 i MADRS, a także przeprowadzone za pomocą innych zwalidowanych kwestionariuszy. Zmiany w wynikach skali HAMD-17 zostały wskazane również przez eksperta ankietowanego przez Agencję – prof. Rybakowskiego jako istotne klinicznie punkty końcowe.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	terapii*, <ul style="list-style-type: none"> • czas do utraty odpowiedzi na leczenie, • stosowanie się do zaleceń lekarza, • konieczność hospitalizacji/dodatkowych wizyt w placówkach służby zdrowia w związku z nasilonymi objawami choroby, • ocena jakości snu, • zmiana jakości życia. Profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> • działań/ zdarzeń niepożądanych ogółem, • poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych, • ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych, • działań/ zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, • rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych, • zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne. Uwzględniono włączenie badań obserwacyjnych. • Przeglądy systematyczne oraz raporty HTA opublikowane po 2008 r. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania jednoramienne, • Opisy przypadków. • Opracowania wtórne nie stanowiące przeglądów systematycznych. • Przeglądy systematyczne opublikowane przed 2008 r. 	W przypadku odnalezienia wielu opublikowanych badań wtórnych wystarczające byłoby włączenie najbardziej aktualnych przeglądów (np.: opublikowanych w ciągu 5 ostatnich lat) w celu zaprezentowania najbardziej aktualnych danych. Jednakże kryteria włączenia badań pierwotnych w przeglądach systematycznych powinny uwzględniać okres od opublikowania pierwszych badań dot. wnioskowanej interwencji.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania w języku: angielskim oraz polskim, • Badania kliniczne z udziałem ludzi. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych. • Badania oceniające efektywność kosztową. • Badania przeprowadzone w warunkach <i>in vitro</i>. • Opracowania wtórne w postaci abstraktów/abstrakty do pełnotekstowych przeglądów systematycznych. 	Brak uwag.

MDD – ang. *major depressive disorders*, duże zaburzenia depresyjne

*Wnioskodawca wskazał przykładowe skale: HAMD (ang. Hamilton Rating Scale for Depression), MADRS (ang. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), CGI (ang. Clinical Global Impression Scale), PGI-I (ang. Patient Global Impression Scale), HAMA (ang. Hamilton Anxiety Scale), SSI (ang. Somatic Symptom Inventory), HADS (ang. Hospital Anxiety and Depression Scale), BDI (ang. Beck Depression Inventory), QIDS-SR (ang. Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report), PHQ-9 (ang. Patient Health Questionnaire-9)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (przez PubMed), Embase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 8 listopada 2018 r.

Wnioskodawca przeszukał również Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, Centre for Reviews and Dissemination, a także medyczne serwisy internetowe instytucji HTA, instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa stosowania leków oraz towarzystw naukowych: American Psychiatric Association, European Psychiatric Association, Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, a także rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (zastosowano słowa kluczowe odpowiadające wnioskowanemu wskazaniu i interwencji) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). Przeszukane bazy danych są zgodne z zalecanymi przez Wytyczne HTA. Wyszukiwanie weryfikacyjne zostało przeprowadzone dnia 21.01.2019 r. 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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 14 randomizowanych badań klinicznych porównujących duloksetynę z wybranymi komparatorami, w tym 3 badania dotyczące porównania duloksetyna vs. wenlafaksyna (Patel 2011, Badyal 2006, Perahia 2008), 2 badania dla porównania duloksetyna vs. fluoksetyna (Sah 2010, Goldstein 2002), 5 badań dla porównania duloksetyna vs. paroksetyna (Goldsetin 2004, Detke 2004, Perahia 2006, Wang 2015, Lee 2007), 3 badania dotyczące porównania duloksetyna vs. sertralina (Mowla 2016, Karaikos 2012, Tzavellas 2010) oraz jedno badanie, w którym duloksetynę porównano z grupą leków SSRI w postaci fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny i escitalopramu (Martinez 2011). Odnaleziono również 7 badań obserwacyjnych: 5 badań, w których porównywano duloksetynę i wenlafaksynę (Liu 2011, Xue 2011, Xue 2012, Liu 2010, Wang 2011), jedno badanie opisujące porównanie z paroksetyną (Matsumoto 2014) oraz jedno badanie, w którym duloksetynę porównywano z wenlafaksyną, fluoksetyną, paroksetyną i sertralina (Buoli 2015).

W ramach przeglądu opracowań wtórnych odnaleziono 42 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i 14 opracowań wtórnych związanych z bezpieczeństwem stosowania duloksetyny. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również dokumenty wydane przez instytucje zajmujące się oceną bezpieczeństwa leków – łącznie 14 źródeł.

Zestawienie dowodów naukowych uwzględnionych w przeglądzie wnioskodawcy przedstawiono w tabeli 4 w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy. W tym miejscu wnioskodawca wskazał również badania prowadzone z zastosowaniem duloksetyny odnalezione w ramach przeglądu rejestrów badań klinicznych – 6 badań (3 trwające, 1 o nieznanym statusie, 1 zawieszony, 1 ukończony – brak wyników), wszystkie dotyczące populacji innej lub szerszej niż wnioskowana.

Zgodnie z założeniami uwzględnionymi w kryteriach kwalifikacji badań do przeglądu, wnioskodawca włączył badania pierwotne przeprowadzone w populacji szerszej niż wnioskowana (tj. pacjenci z MDD o ciężkim nasileniu). Analitycy Agencji dokonali analizy ww. dowodów naukowych pod względem zgodności z ocenianym wskazaniem. Zgodnie z opisem zawartym w rozdziale 2.6.1 APD oraz Aneksie 14.12. AKL wnioskodawcy, w przedłożonych analizach przyjęto następujące wartości graniczne wyznaczające ciężką MDD w przypadku skal oceniających nasilenie objawów depresji:

- ≥ 18 pkt w skali HAMD-17 (ang. *17-item Hamilton Rating Scale for Depression*),
- ≥ 29 pkt w skali MADRS (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*),
- ≥ 15 pkt w skali PHQ-9 (ang. *Patient Health Questionnaire-9*).

Zgodnie z tymi założeniami, wnioskodawca wskazał, że badania Badyal 2006, Perahia 2008 i Wang 2015 zostały przeprowadzone w populacji o ciężkim nasileniu MDD (kryteria włączenia uwzględniały pacjentów z wynikiem w skali HAMD ≥ 18 -20 pkt).

Weryfikacja analityków Agencji wykazała, że w przypadku skal HAMD-17 i MADRS powyższe wartości odbiegają od wskazywanych w literaturze progowych wartości dla powyższych skal wskazujących na ciężkie nasilenie depresji, a źródła z których je zaczerpnięto są niepewne (w przypadku HAMD-17 podano stronę internetową, która nie zawiera odniesienia do żadnych źródeł, a referencja dla skali MADRS jest niejednoznaczna). Wg odnalezionych przez analityków Agencji informacji ciężkie nasilenie objawów depresji stwierdza się w przypadku:

- ≥ 24 -25 pkt w skali HAMD-17, co potwierdzają następujące źródła: Zimmerman 2013, Cusin 2010, Roffman 2010, Kyle 2016;
- > 30 -35 pkt w skali MADRS według Cusin 2010, Maust 2012.

W związku z powyższym, analitycy Agencji za badania przeprowadzone w obrębie populacji w najwyższym stopniu zbliżonej do wnioskowanej uznali Badyal 2006, Mowla 2016, Wang 2015 i Martinez 2011. Należy przy tym zaznaczyć, że tylko w przypadku Martinez 2011 kryteria włączenia do badania przewidywały włączenie pacjentów o odpowiedniej charakterystyce (PHQ-9 ≥ 16 – umiarkowanie ciężkie nasilenie objawów i QIDS-SR ≥ 20 – depresja ciężka). Badania Badyal 2006, Wang 2015 i Mowla 2016 zostały wybrane z uwagi na charakterystykę włączonych pacjentów w zakresie wyników oceny stopnia nasilenia depresji za pomocą skal HAMD lub MADRS na początku badania:

- Badyal 2006: wyjściowe średnie wartości wyników w skali HAMD-17 pacjentów z grupy przyjmującej duloksetynę – $26,73 \pm 2,5$, grupa przyjmująca wenlafaksynę – $28,7 \pm 2,25$;
- Wang 2015: wyjściowe średnie wartości wyników w skali HAMD-17/MADRS dla grupy przyjmującej duloksetynę – $23,7 \pm 3,0 / 31,1 \pm 5,7$, grupa stosująca paroksetynę – $23,8 \pm 3,1 / 30,8 \pm 5,2$;
- Mowla 2016: wyjściowe średnie wartości wyników w skali HAMD-21 pacjentów stosujących duloksetynę – $27,96 \pm 3,7$, chorzy przyjmujący sertralinę – $27,40 \pm 3,9$ (zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Hamilton 1960 i Cusin 2010, dodatkowe pytania skali HAMD-21 nie powinny wpływać na wynik oceny, autorzy publikacji Mowla 2016 również wskazali, że nie brali pod uwagę domen 18-21 w swojej analizie, założono więc, że kryteria oceny nasilenia objawów w tym przypadku są takie same jak dla HAMD-17).

Powyższe badania zaprezentowano w AWA jako dowody podstawowe, a ich wyniki zweryfikowane i opisane szczegółowo w kolejnych rozdziałach. Pozostałe badania włączone do analizy wnioskodawcy przeanalizowano pod względem spójności wyników, co opisano w rozdziale 4.3 Komentarz Agencji.

Badania Karaikos 2012 i Tzavellas 2010 dotyczyły chorych z depresją poudarową i z uwagi na brak możliwości weryfikacji związku tego wskazania z MDD nie rozpatrywano ich w ramach AWA. W pozostałych badaniach charakterystyka wyjściowa pacjentów nie odpowiadała chorym z MDD o ciężkim nasileniu. W większości przypadków średnie wartości wyników w skali HAMD-17 (oraz MADRS w przypadku ich dostępności) z uwzględnieniem miar rozrzutu znajdowały się wyraźnie poniżej wartości progowych. W przeciwieństwie do analizy wnioskodawcy, w ramach analizy weryfikacyjnej badanie Perahia 2008 zostało uznane za dodatkowe pomimo średnich wartości wyników w skali HAMD-17 leżących nieznacznie poniżej przyjętego progu (grupa duloksetyny: $22,7 \pm 3,7$, grupa wenlafaksyny: $22,7 \pm 3,4$) podobnie jak w badaniu Wang 2015. Przyczyną takiej rozbieżności jest brak dostępnych danych odnośnie średnich wyjściowych wyników w innej skali dla chorych z badania Perahia 2008 (brak możliwości oceny nasilenia depresji za pomocą skali innej niż HAMD na początku badania w analizowanej populacji) – w przeciwieństwie do badania Wang 2015, w którym średnie wyniki chorych w tej skali odpowiadają ciężkiemu nasileniu choroby.

W badaniu Sah 2010 w ocenie pacjentów wykorzystano skalę HAMD-24, dla której analitycy Agencji nie odnaleźli wiarygodnych danych dotyczących progów odcięcia dla poszczególnych stopni nasilenia depresji. Jednak przedstawiona w publikacji Kyle 2016 analiza wyników poszczególnych skal w zależności od nasilenia objawów depresji sugeruje, że próg ten jest wyższy niż dla skali HAMD-17. Biorąc pod uwagę charakterystykę wyjściową chorych z badania Sah 2010 (średnie wartości w skali HAMD-24 – grupa duloksetyny: $17,70 \pm 0,08$, grupa fluoksetyny: $17,46 \pm 0,13$) należy uznać, że nie są to pacjenci o ciężkim nasileniu depresji.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, uznanych przez analityków Agencji za podstawowe dowody naukowe w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przeprowadzonych w obrębie populacji o charakterystyce zbliżonej do populacji wnioskowanej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badyal 2006 <u>Źródło finansowania:</u>	<u>Typ badania:</u> jednoosrodkowe (Indie), randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone w	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • MDD (duże zaburzenia depresyjne) zdiagnozowane wg kryteriów DSM-IV; 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana całkowitego wyniku w skali HDRS w okresie trwania badania – jako

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Torrent Pharmaceuticals Limited (producent duloksetyny i wenlafaksyny)</p>	<p>grupach równoległych <u>Hipoteza:</u> brak danych <u>Interwencja:</u> DUL 20-60 mg 2x dziennie <u>Komparator:</u> WEN 75-225 mg 1x dziennie Pacjentom, u których nie uzyskano poprawy w postaci 50% redukcji wyniku w skali HAMD-17 po 2 tyg. dawkę zwiększano do 40 mg 2x dziennie dla DUL i 150 mg 1x dziennie dla WEN. Jeśli nie uzyskano 50% redukcji wyniku w skali HAMD-17 po 4 tyg. dawkę zwiększano następnie do 60 mg 2x dziennie dla DUL i 225 mg 1x dziennie dla WEN. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tyg. <u>Metoda analizy wyników:</u> ITT – ang. <i>intention to treat</i>, analizowano wyniki pacjentów, dla których dostępne były dane dla co najmniej 2 tyg. obserwacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wynik w skali HAMD-17 > 18 pkt; • Wiek 18-75 lat; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Skłonności samobójcze; • Zaburzenia schizoafektywne lub dwubiegunowe; • Zaburzenia przebiegające z napadami drgawkowymi; • Nadużywanie alkoholu lub innych substancji; • Współistniejąca poważna choroba lub zaburzenia układowe, w tym dotyczące wątroby lub nerek; • Stosowanie cymetydyny, warfaryny, tryptofanu lub inhibitorów MAO; • Alergia na DUL lub WEN w wywiadzie; • Ciąża/laktacja; • Niestosowanie antykoncepcji/planowana ciąża. <p>Do badania włączano pacjentów nowozdiagnozowanych, nieodpowiadających lub częściowo odpowiadających na wcześniejsze leczenie przeciwdepresyjne oraz chorych nietolerujących dotychczasowego leczenia.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa DUL: 13 Grupa WEN: 13 Brak danych nt. pacjentów utraconych z badania.</p> <p><u>Średni wiek pacjentów:</u> Grupa DUL: 41 ± 10 Grupa WEN: 43 ± 10</p>	<p>odpowiedź na leczenie przyjęto redukcję wyniku o 50%, za próg remisji przyjęto wynik równy 7.</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wyniku w skali MADRS; • Zmiana wyniku w skali CGI-I; • Zmiana wyniku w skali CGI-S; • Bezpieczeństwo.
<p>Wang 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Jiangsu Nwha Pharmaceutical Co., Ltd. (producent duloksetyny)</p>	<p><u>Typ badania:</u> podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (8 ośrodków, Chiny) randomizowane kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone w grupach równoległych <u>Hipoteza:</u> <i>noninferiority</i> <u>Interwencja:</u> DUL Tydzień 1.: 40 mg/dziennie Tydzień 2.-8.: 60 mg/dziennie <u>Komparator:</u> PAR 20 mg/dziennie <u>Okres obserwacji:</u> 8 tyg. <u>Metoda analizy wyników:</u> – mITT – ang. <i>modified intention to treat</i>, populacja nieuwzględniająca pacjentów, którzy nie rozpoczęli leczenia (w przypadku pacjentów utraconych z badania przed jego zakończeniem zastosowano metodę LOCF – ang. <i>last observation carried forward</i>); – PPS – ang. <i>per protocol set</i>, populacja nieuwzględniająca chorych, którzy zaprzestali udziału w badaniu przed jego zakończeniem</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ambulatoryjnie leczeni pacjenci z MDD wg DSM-IV; • Wynik w skali HAMD-17 ≥ 20, przy czym wynik dla modułu „nastrój depresyjny” ≥ 2 (zakres 0-4); • Wynik w skali CGI-S ≥ 4; • Wiek 18-65 lat. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek inne współistniejące zaburzenia osi I (zespoły kliniczne wg DSM-IV); • Myśli lub próby samobójcze; • Przewlekła choroba o podłożu somatycznym; • Padaczka w wywiadzie; • Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe lub jaskra zamkniętego kąta przesączenia; • Nadużywanie substancji psychoaktywnych w roku poprzedzającym badanie; • Gwałtowne cykliczne epizody depresji; • Alergia na DUL lub PAR; • Poważna alergia na lek w wywiadzie; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wynik oceny w skali HAMD-17 po 8 tyg. leczenia i zmiana względem wartości początkowych – kliniczną remisję stwierdzano w przypadku wyniku na koniec badania ≤ 7, efektywność leczenia zdefiniowano jako redukcję wyniku o ≥ 50% względem początku badania. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena w skali MADRS; • Ocena w skali CGI-S; • Ocena w skali HAMA; • Ocena w skali VAS-PI; • Ocena w skali SDS; • Ocena parametrów biochemicznych i EKG.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Cięża/karmienie piersią; • Niestosowanie efektywnej antykoncepcji mimo wieku rozrodczego; • Poziom enzymów wątrobowych > 2x powyżej normy; • Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w przeciągu 30 dni; • Leczenie inh bitorami MAO w okresie 4 tyg. przed randomizacją; • Zakończenie stosowania leków psychotropowych (poza nasennymi) < 5 okresów półtrwania przed randomizacją; • Brak odpowiedzi na DUL lub PAR w wywiadzie; • Leczenie elektrowstrząsami w okresie 6 mies. przed badaniem; • Niezdolność do przestrzegania zaleceń lekarskich. <p><u>Liczba pacjentów poddanych randomizacji:</u> 299</p> <p>DUL: 149 PAR: 150</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> DUL: 32 (w tym 3 przed rozpoczęciem leczenia) (21,5%) PAR: 29 (19%)</p> <p><u>mITT:</u> DUL: 146 PAR: 150</p> <p><u>Średni wiek pacjentów:</u> DUL: 37,4 ± 12,2 PAR: 38,5 ± 11,8</p> <p><u>PPS:</u> DUL: 117 PAR: 121</p>	
<p>Mowla 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Shiraz University of Medical Sciences</p>	<p><u>Typ badania:</u> podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe (Iran), randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w grupach równoległych</p> <p><u>Hipoteza:</u> brak danych</p> <p><u>Interwencja:</u> DUL</p> <p>Dawkowanie rozpoczynano od 20 mg/dziennie i zwiększono o 20 mg tygodniowo. Średnia dawka: 55 mg/dziennie (zakres: 20-60 mg/dziennie).</p> <p><u>Komparator:</u> SER</p> <p>Dawkowanie rozpoczynano od 50 mg/dziennie i zwiększono o 50 mg tygodniowo. Średnia dawka: 146 mg/dziennie (zakres: 50-200 mg/dziennie).</p> <p>Zaprzestawano zwiększania dawki jeśli pacjent wykazywał odpowiedź kliniczną lub nietolerancję.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 tyg.</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u> – analizie podano wyn ki pacjentów,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MDD wg DSM-V-TR. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakiegokolwiek inne współistniejące zaburzenia osi I lub II; • Poważne problemy zdrowotne związane z układem sercowo-naczyniowym, choroby płuc, nerek lub żołądkowo-jelitowe; • Cięża; • Nadużywanie alkoholu lub innych substancji. <p><u>Liczba pacjentów poddanych randomizacji:</u> 63</p> <p>DUL: 31 SER: 32</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> DUL: 5 (16,1%) SER: 4 (12,5%)</p> <p><u>Liczba pacjentów poddanych analizie:</u> DUL: 26</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wynik oceny w skali HAMD-21 (nie brano pod uwagę domen 18-21); • Wynik oceny w skali CGI-2 (Clinical Global Improvement) Efficacy Index;** • Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	którzy ukończyli badanie.	SER:28	
<p>Martinez 2011 (NCT00666757)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Lilly USA</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone), otwarte pragmatyczne badanie kliniczne IV fazy przeprowadzone w grupach równoległych</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> DUL 60-120 mg/dziennie (średnia: 70,8 mg/dziennie)</p> <p>Dawkowanie rozpoczynano od 30 lub 60 mg/dziennie wg uznania badacza – pacjenci rozpoczynający od 30 mg/dziennie mieli stopniowo zwiększaną dawkę do osiągnięcia 60 mg/dziennie na koniec 1. tyg. leczenia.</p> <p><u>Komparator:</u> SSRI</p> <p>Wybór SSRI spośród: citalopramu, fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny zależał od badacza.</p> <p>citalopram: 20-40 mg/dziennie (średnia: 33,1 mg/dziennie)</p> <p>fluoksetyna: 20-80 mg/dziennie (średnia: 42,3 mg/dziennie)</p> <p>paroksetyna: 20-50 mg/dziennie (średnia: 29,0 mg/dziennie)</p> <p>sertralina: 50-200 mg/dziennie (średnia: 109,0 mg/dziennie)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg.[^]</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u> – Brak danych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ambulatoryjnie leczeni dorośli pacjenci z MDD bez objawów psychiatrycznych wg DSM-IV-TR; • Wynik w skali PHQ-9 ≥ 16 (co najmniej umiarkowanie ciężka depresja); • Wynik w skali QIDS-SR ≥ 20 (depresja ciężka); • Negatywny wynik testu ciążyowego i zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku kobiet mogących zajść w ciążę. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak odpowiedzi na leczenie MDD przy pomocy DUL w dawce ≥ 60 mg/dziennie przez ≥ 4 tyg. w wywiadzie; • Brak odpowiedzi na leczenie obecnego epizodu MDD wobec ≥ 2 poprawnie przeprowadzonych serii terapii antydepresyjnej (odpowiednia dawka przez ≥ 4 tyg.); • Zaburzenia dwubiegunowe w wywiadzie; • Pierwotne zaburzenia psychiatryczne; • Zaburzenia kognitywne; • Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne; • Diagnoza pierwotnych zaburzeń osi I wg DSM-IV-TR: zaburzenia paniczne, zaburzenia związane ze stresem pourazowym, uogólnione zaburzenia lękowe, fobie społeczne, dystymia, zaburzenia odżywiania, zaburzenia związane ze spożywaniem a alkoholu; • Powtarzające się samookaleczenie w wywiadzie; • Poważne ryzyko samobójstwa w opinii badacza; • Współwystępowanie poważnej nieustabilizowanej choroby lub klinicznie istotne nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych; • Demencja o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; • Upośledzenie umysłowe; • Nadużywanie lub uzależnienie od substancji w przeciągu ostatnich 6 mies. lub pozytywny wynik badania moczu świadczący o nadużywaniu substancji (nie dotyczy benzodiazepin i leków nasennych); • Leczenie elektrowstrząsami, przezczaszkową stymulacją magnetyczną lub stymulację nerwu błędnego w przeciągu poprzedniego roku; • Rozpoczęcie psychoterapii w okresie 6 tyg. przed włączeniem do badania lub w czasie uczestnictwa w badaniu lub przerwaniu/zmianą psychoterapii po włączeniu do badania; • Nieprawidłowe stężenie hormonów 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u>*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prawdopodobieństwo remisji, definiowanej jako wynik oceny w skali QIDS-SR ≤ 5 w ocenie na koniec 12-tyg. okresu leczenia. <p><u>Pozostałe:</u>*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wyn ku w skali QIDS-SR względem początku badania; • Prawdopodobieństwo remisji definiowanej jako wynik w skali HAMD-17 ≤ 7; • Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako $\geq 50\%$ redukcja wyniku QIDS-SR względem początku badania; • Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako $\geq 50\%$ redukcja wyniku HAMD-17 względem początku badania; • Zmiana wyn ku w skali HAMD-17 (wynik całkowity i wyniki dla podskal: oceniającej lęk i objawy somatyczne, Bech'a, Maier'a, oceniającej ociążałość umysłową, oceniającej sen); • Zmiana wyniku oceny w skali BPI; • Zmiana wyniku w skali SDS (wynik całkowity i poszczególne domeny); • Ocena bezpieczeństwa (w tym oceniano zmianę masy ciała, ciśnienia krwi, tętno).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		stymulujących tarczycę; • Niekontrolowana jaskra wąskiego kąta przesączania; • Diagnostyka ostrych zaburzeń wątroby lub ciężkiej marskości wątroby; • Schyłkowa niewydolność nerek; • Przeszczep nerki w wywiadzie; • Obecna konieczność dializ lub ciężkie zaburzenie czynności nerek. <u>Liczba pacjentów poddanych randomizacji: 750</u> DUL: 372 SSRI: 378 Citalopram: 157 Fluoksetyna: 57 Paroksetyna: 45 Sertralina: 119 <u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> DUL: 100 (26,9%) SSRI: 97 (25,7%) Citalopram: 41 (26,1%) Fluoksetyna: 13 (22,8%) Paroksetyna: 12 (26,7%) Sertralina: 31 (26,1%) <u>Średni wiek pacjentów:</u> DUL: 44,3 ± 13,0 SSRI: 43,8 ± 13,1	

BPI – Brief Pain Inventory; CGI-2 – Clinical Global Improvement-2; CGI-I – Clinical Global Impression-Improvement; CGI-S – Clinical Global Impression-Severity; DUL – duloksetyna; EKG – elektrokardiografia; HAMA – Hamilton Anxiety Scale; HAMD-17 – 17-item Hamilton Rating Scale for Depression, w niektórych publikacjach określana jako HDRS-17; HAMD-21 – 21-item Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MAO – monoaminoooksydaza; MDD – (ang. major depressive disorders) duże zaburzenia depresyjne; mITT – ang. modified intention to treat; PAR – paroksetyna; QIDS-SR – skrócona wersja (16 domen) kwestionariusza 30-item Inventory of Depressive Symptomatology; SDS – Sheehan Disability Scale; SER – sertralina; SSRI – (ang. selective serotonin re-uptake inhibitors) selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; VAS-PI – Visual Analog Scale of Pain Intensity; WEN – wenlafaksyna

*na podstawie informacji z rejestru clinicaltrials.gov

**informacje z publikacji Mowla 2016 nie pozwalają na jednoznaczną interpretację tego punktu końcowego, co opisano szerzej w rozdziale 4.2.1.1.

^W AKL wnioskodawcy podano, że wyniki oceny skuteczności leczenia obejmują okres do 15 tyg. obserwacji. W publikacji Martinez 2011 wskazano jednak, że oceny dokonywano po 12 tyg., co potwierdzają dane z rejestru clinicaltrials.gov.

W poniższej tabeli przedstawiono opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w ocenie punktów końcowych we włączonych badaniach.

Tabela 17. Skale i kwestionariusze wykorzystywane we włączonych badaniach

Nazwa kwestionariusza/skali	Opis kwestionariusza/skali	Definicja poprawy
BPI	Skala do samooceny nasilenia bólu oraz wpływu bólu na funkcjonowanie. Wyniki zawierają się w przedziale od 0 do 10. <i>Źródło: Martinez 2011</i>	Wyższy wynik oznacza większe nasilenie bólu/większy wpływ na funkcjonowanie.
CGI	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. <i>Źródło: Busner 2007, Guy 1976</i>	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, 2 – duża poprawa, 3 – minimalna poprawa, 4 – brak zmian, 5 – minimalne pogorszenie, 6 – duże pogorszenie, 7 – bardzo duże pogorszenie

Nazwa kwestionariusza/skali	Opis kwestionariusza/skali	Definicja poprawy
		CGI-EI: 1 – brak zmian lub pogorszenie, 2 – minimalny efekt terapeutyczny, 3 – umiarkowany efekt terapeutyczny, 4 – znaczący efekt terapeutyczny
HAMA	Skala do oceny nasilenia psychicznych i somatycznych objawów lęku. Wyniki zawierają się w zakresie od 0 do 56. <i>Źródło: Vaccarino 2008</i>	Wyższy wynik oznacza większe nasilenie lęku.
HAMD-17	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 wynki 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. Podskale wykorzystane w badaniu Martinez 2011 punktowane są w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • Podskala oceniająca lęk i objawy somatyczne: 0-18; • Podskala Becha: 0-22; • Podskala Maiera: 0-24; • Podskala spowolnienia: 0-14; • Podskala dotycząca snu: 0-6. <i>Źródła: Maust 2012, Kyle 2016, Hamilton 1960, Zimmerman 2013, Ruhe 2005</i>	Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów depresji. W literaturze oraz we włączonych badaniach odpowiedź na leczenie definiuje się jako redukcję wynku ogólnego o $\geq 50\%$. Zdaniem eksperta, prof. Rybakowskiego minimalną różnicą odczuwaną przez chorego jest zmiana wynku o 30%. Remisję wyznacza osiągnięcie wynku ≤ 7 .
MADRS	Skala oceniająca objawy depresji, obejmuje 10 aspektów: widoczny smutny nastrój, zgłaszany smutny nastrój, wewnętrzne napięcie, zmniejszona ilość snu, zmniejszony apetyt, zaburzenia z koncentracją, znużenie, niezdolność odczuwania, pesymistyczne myśli, myśli samobójcze. Wyniki zawierają się w zakresie od 0 do 60. <i>Źródło: Maust 2012</i>	Im wyższy wynik tym większe nasilenie objawów depresji. Odpowiedź na leczenie definiuje się jako redukcję wynku o $\geq 50\%$. Remisję wyznacza wynik $\leq 10-12$.
QIDS-SR	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. <i>Źródło: Rush 2003, Rush 2006, Trivedi 2006</i>	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 wynku.
SDS	Wizualna skala analogowa służąca ocenie niepełnosprawności przez pacjenta. Obejmuje 3 domeny: życie zawodowe/szkolne, życie społeczne, życie rodzinne. Wynik całkowity zawiera się między 0 a 30. <i>Źródło: Martinez 2011</i>	Wyższy wynik oznacza większy stopień problemów w funkcjonowaniu.
VAS-PI	Wizualna analogowa skala do oceny nasilenia bólu. Oceny dokonuje pacjent poprzez wskazanie punktu na linii o długości 100 mm. <i>Źródło: Reed 2014</i>	Wyższy wynik oznacza większe nasilenie bólu.

BPI – Brief Pain Inventory; CGI – Clinical Global Impression; HAMA – Hamilton Anxiety Scale; HAMD-17 – 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; QIDS-SR – skrócona wersja (16 domen) kwestionariusza 30-item Inventory of Depressive Symptomatology; SDS – Sheehan Disability Scale; VAS-PI – Visual Analog Scale of Pain Intensity

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wyniki przeprowadzonej oceny jakości wszystkich zakwalifikowanych przez wnioskodawcę badań RCT znajdują się w aneksie 14.9 AKL wnioskodawcy. Wnioskodawca ocenił ryzyko popełnienia błędu systematycznego w poszczególnych domenach narzędzia, ale nie podał ogólnej oceny jakości badania.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny jakości badań uzgłędionych w ramach AWA dokonanej przez wnioskodawcę. Wyniki własnej oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach uwzględniających populację pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o ciężkim nasileniu (w ocenie analityków Agencji) za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Badyal 2006 (DUL vs. VEN)	Wang 2015 (DUL vs. PAR)	Mowla 2016 (DUL vs. SER)	Martinez 2011 (DUL vs. SSRI)
Metoda randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	Niskie	Niejasne*	Niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie	Niskie	Niskie	Wysokie
Zaślepienie oceny efektów	Wysokie	Niejasne*	Niskie	Wysokie
Niekompletne dane zaadresowane	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne
Inne czynniki	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne
Ogólna jakość	Wysokie**	Niskie**	Niskie**	Wysokie**

*ocena różna względem oceny wnioskodawcy

**ocena analityków Agencji, wnioskodawca nie przedstawił ogólnej oceny badań

Analitycy Agencji mają odmienne zdanie od wnioskodawcy co do oceny ryzyka popełnienia błędu dla dwóch badań. W badaniu Wang 2015 wnioskodawca ocenił ryzyko błędu pod względem zaślepienia oceny efektów na niskie/niejasne, jednak zdaniem analityków Agencji nie ma wystarczających informacji w publikacji wskazujących na niskie ryzyko. Podobnie w badaniu Mowla 2016 w zakresie ukrycia kodu randomizacji ryzyko zostało uznane za niskie/niejasne wg wnioskodawcy, a zdaniem analityków Agencji nie ma wystarczających informacji w publikacji wskazujących na niskie ryzyko.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Ograniczenia badań przedstawionych w ramach AWA (strona 225-226, rozdział 10 AKL wnioskodawcy):
 - *stosunkowo krótki okres leczenia/obserwacji (≤8 tygodni): badanie Badyal 2006; Wang 2015, Mowla 2016;*
 - *stosunkowo niewielkie liczebności pacjentów w grupie badanej i kontrolnej (<100): badanie Badyal 2006, Mowla 2016;*
 - *badania otwarte: Badyal 2006, Martinez 2011;*
 - *badanie Badyal 2006:*
 - *badanie przeprowadzono wyłącznie w populacji indyjskiej;*
 - *początkowa dawka duloksetyny wynosiła 40 mg/dobę, a więc była niższa od zalecanej w ChPL Depratal (duloksetyna); z czasem dawka była zwiększana do maksymalnie 120 mg/dobę, w zależności od potrzeb pacjenta;*
 - *wyniki z zakresu skuteczności klinicznej (wyniki w skali HAMD-17, MADRS, CGI-S oraz CGI-I) przedstawione jedynie w formie graficznej, uniemożliwiającej precyzyjne odczytanie wartości liczbowych w poszczególnych punktach czasowych;*
 - *ze względu na prawie identyczną metodologię badań, daty, sposób raportowania danych, można przypuszczać że pacjenci opisani w Badyal 2006 mogli zostać również uwzględnieni w publikacji Patel 2011;*
 - *badanie Wang 2015 – badanie przeprowadzone jedynie w populacji chińskiej;*
 - *badanie Mowla 2016 – początkowa dawka duloksetyny wynosiła 20 mg/dobę i co tydzień była zwiększana o 20 mg/dobę, do maksymalnie 60 mg/dobę (średnio 55 mg/dobę) – jedynie górny zakres stosowanej dawki odpowiada minimalnej zalecanej dawce w ChPL Depratal; badanie przeprowadzone jedynie w populacji irańskiej;*
 - *badanie Martinez 2011 – większość wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla wszystkich preparatów z grupy SSRI (citalopramu, fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny) w porównaniu do duloksetyny.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- w badaniu Mowla 2016 nie podano przyjętego kryterium odpowiedzi na leczenie, pomimo wskazania odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie w obu grupach,

Komentarz analityków Agencji: ograniczenia badań dotyczących populacji z ciężkim nasileniem depresji wskazują na to, że wnioskowanie na podstawie powyższych badań o skuteczności i bezpieczeństwie duloksetyny względem komparatorów jest bardzo ograniczone.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (strona 224, rozdział 10 AKL wnioskodawcy):**

- *Stosowanie w badaniach zróżnicowanych sposobów dawkowania duloksetyny i komparatorów (stałych, niezmiennych dawek dobowych lub dostosowywanie indywidualnie dawkowania dla pacjenta, w zależności od uzyskanych efektów terapii) – niemniej jednak takie strategie są dozwolone zarówno w ChPL analizowanej interwencji i komparatorów, jak również wytycznych praktyki klinicznej;*

Komentarz analityków Agencji:

Wśród badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy, zarówno przeprowadzonych w populacji odpowiadającej wnioskowanej, jak i szerszej, zakres dawkowania wenlafaksyny nie przekraczał 225 mg, tymczasem w wg ChPL Alventa (wenlafaksyna) maksymalna dawka może wynieść 375 mg. Podobnie w przypadku paroksetyny, we włączonych badaniach paroksetynę stosowano w dawce 20 mg/dobę, natomiast wg ChPL Paxtin lek ten można podawać w dawce 50 mg/dobę. Jedynie w badaniu Martinez 2011 takie dawkowanie paroksetyny było możliwe, jednak w przypadku tego badania nie są dostępne osobne wyniki dla porównania z duloksetyną.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Większość odnalezionych przez wnioskodawcę źródeł pierwotnych oraz wtórnych nie dotyczy populacji wnioskowanej tylko szerszej. Wnioskowanie na ich podstawie o efektywności duloksetyny we wnioskowanej populacji jest ograniczone. Szczegółową analizę wyników z badań nieuwzględnionych w AWA można odnaleźć w AKL wnioskodawcy. W ramach przeprowadzonej analizy, wnioskodawca przyjął progowe wartości wyznaczające depresję o ciężkim nasileniu wg wyników skali HAMD-17 odbiegające od wskazywanych powszechnie w literaturze, co zostało skorygowane w niniejszej AWA.
- Badania przeprowadzone w populacji pacjentów z ciężkim nasileniem depresji oceniały stosowanie leków w krótkim okresie obserwacji (od 6 do 12 tyg.). Zgodnie z wytycznymi EMA w sprawie przeprowadzania badań klinicznych w depresji taki okres obserwacji jest wystarczający do oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie. Jednakże dłuższe, podwójnie zaślepione badania umożliwiłyby ocenę utrzymywania się efektu uzyskanego na początku terapii. Ponadto wartościowe byłyby również badania wykazujące wpływ leczenia na zapobieganie kolejnym epizodom choroby.
- Nie odnaleziono badań pierwotnych przeprowadzonych w populacji pacjentów z ciężką depresją, w których porównano duloksetynę z fluoksetyną. W jedynym badaniu uzględniającym pacjentów z ciężką depresją, w którym fluoksetyna stanowiła komparator (Martinez 2011) nie przedstawiono oddzielnych wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych fluoksetyną.
- Zarówno w AKL, jak APD wnioskodawcy nie przedstawiono informacji o walidacji skal wykorzystanych do oceny stanu pacjentów we włączonych badaniach. Należy zauważyć, że wytyczne EMA wskazują skalę HAMD-17 i MADRS jako zalecane do oceny skuteczności leków przeciwdepresyjnych.
- Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów z objawami psychotycznymi. Jednak badania przeprowadzone wśród chorych o ciężkim nasileniu depresji są niereprezentatywne względem tej grupy – w badaniu Martinez 2011 pierwotne zaburzenia psychotyczne stanowiły kryterium wykluczenia. W pozostałych badaniach dotyczących chorych z ciężką depresją nie przedstawiono informacji odnośnie występowania objawów psychotycznych wśród zrandomizowanych pacjentów.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, które zgodnie z weryfikacją analityków Agencji zostały przeprowadzone w obrębie populacji w największym stopniu odpowiadającej wnioskowanej. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubieniem. Obliczenia własne analityków Agencji zostały przeprowadzone przy użyciu narzędzia RevMan.

Duloksetyna vs. wenlafaksyna – Badyal 2006

Istotne klinicznie punkty końcowe

W badaniu Badyal 2006 nie oceniano przeżycia oraz jakości życia. Ocenie poddano natomiast wystąpienie odpowiedzi na leczenie oraz remisji, nasilenie objawów depresji oraz efekt zastosowanej terapii, wykorzystując przy tym skale HAMD-17 (HDRS), MADRS, CGI-S oraz CGI-I. Punkty te można uznać za istotne klinicznie.

Analitycy Agencji mają wątpliwości co do wiarygodności wyników dot. wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów uzyskujących odpowiedź i remisję na podstawie odsetków podanych w publikacji Badyal 2006. Weryfikacja analityków Agencji wykazała, że biorąc pod uwagę liczebność grup, wskazane odsetki nie są możliwe do uzyskania. Tzn. żadne ze wskazanych odsetków dot. wystąpienia odpowiedzi nie są równe 100%, a zakładając, że ww. punkt końcowy wystąpił u 12/13 osób uzyskano by wartość 92%, natomiast dla 11/13 przypadków odpowiedzi wartość ta wyniosłaby 85%, tymczasem wg autorów publikacji odsetek odpowiedzi w grupach DUL i WEN wyniósł odpowiednio 96% i 89% po 6 tyg. leczenia (brak istotnych statystycznie różnic). Zgodnie z przedstawionym w publikacji wykresem, odsetek pacjentów z odpowiedzią był wyższy wśród chorych stosujących DUL niż w przypadku pacjentów z grupy WEN również po 2 i 4 tygodniach obserwacji (brak dokładnych danych). Pozostałe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 19. Wyniki porównania skuteczności DUL vs. WEL – dychotomiczne punkty końcowe

Punkt końcowy	Obs. [tyg.]	DUL		WEN		RR (95% CI), wartość p	RD (95% CI), wartość p
		N	n (%)	N	n (%)		
Remisja	6	13	9* (69%)	13	8* (62%)	1,13 (0,64; 1,97), p=0,681**	0,08 (-0,29; 0,44), p=0,679**

DUL – duloksetyna; Obs. – okres obserwacji; WEN – wenlafaksyna

*wartości na podstawie AKL wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityków Agencji

**obliczenia własne analityków Agencji, w AKL wnioskodawcy nie obliczano RD, a parametr RR (RB zgodnie z nomenklaturą przyjętą w AKL wnioskodawcy) różnił się nieistotnie

Tabela 20. Wyniki porównania skuteczności DUL vs. WEL – punkty końcowe ciągłe

Punkt końcowy	Obs. [tyg.]	DUL			WEN			MD	IS
		N	Wartość początkowa średnia ± SD	Zmiana względem wartości początkowej	N	Wartość początkowa średnia ± SD	Zmiana względem wartości początkowej		
Zmiana wyniku w skali HAMD-17	6	13	26,73 ± 2,50	b.d.	13	28,70 ± 2,25	b.d.	b.d.	NIE
Zmiana wyniku w skali MADRS	6	13	b.d.	b.d.	13	b.d.	b.d.	b.d.	NIE
Zmiana wyniku w skali CGI-S	6*	13	nd.*	b.d.	13	nd.*	b.d.	b.d.	NIE
Zmiana wyniku w skali CGI-I	6**	13	nd.**	b.d.	13	nd.**	b.d.	b.d.	NIE

CGI-I – Clinical Global Impression-Improvement; CGI-S – Clinical Global Impression-Severity; DUL – duloksetyna; HAMD-17 – 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; WEN – wenlafaksyna

*zgodnie z wykresem przedstawionym w publikacji Badyal 2006 ocenę w skali CGI-S przeprowadzano co tydzień od 1. tygodnia leczenia – brak oceny przed rozpoczęciem leczenia

**zgodnie z wykresem przedstawionym w publikacji Badyal 2006 ocenę w skali CGI-I przeprowadzano co tydzień od 2. tygodnia leczenia – brak oceny przed rozpoczęciem leczenia (co jest zgodne z charakterem skali – ocenie poddaje się poprawę stanu chorego)

Po 6 tygodniach leczenia odsetek pacjentów, u których doszło do remisji był nieistotnie statystycznie wyższy w grupie DUL niż w grupie WEN. Zgodnie z wykresem z publikacji Badyal 2006 po 2 i 4 tygodniach leczenia odsetek pacjentów z remisją był niższy w grupie DUL (0% po 2 tygodniach) w porównaniu do grupy WEN, nie przedstawiono jednak szczegółowych danych.

Wg autorów publikacji zmiany wyników oceny w skalach HAMD-17 i MADRS względem wartości początkowych (redukcja wyniku – zmniejszenie nasilenia objawów) w obrębie grup były istotne statystycznie ($p < 0,05$) dla każdej z ocen przeprowadzonych w 2., 3., 4., 5. i 6. tygodniu leczenia zarówno dla DUL, jak i dla WEN. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie niezależnie od momentu oceny. Podano również informację, że poprawa w zakresie wyników skali HAMD-17 dotyczących oceny lęku i objawów somatycznych była większa wśród pacjentów stosujących DUL niż u chorych, którym podawano WEN, nie wskazano jednak czy różnice były istotne statystycznie. Podczas trzech ostatnich ocen (tydzień 4., 5. i 6.) redukcja wyniku w skali MADRS względem wartości początkowych była niższa w grupie DUL niż WEN, różnice te nie były jednak istotne statystycznie.

Ocena w skalach CGI-S i CGI-I wykazała istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę w obrębie obu grup, różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Duloksetyna vs. paroksetyna – Wang 2015, Martinez 2011

Istotne klinicznie punkty końcowe

W ramach oceny skuteczności leczenia w badaniu Wang 2015 nie oceniano przeżycia oraz jakości życia. Punktami końcowymi związanymi z przebiegiem choroby była ocena wystąpienia remisji oraz efektywności leczenia (odpowiedzi na leczenie zgodnie z nomenklaturą przyjętą w innych badaniach) na podstawie wyników skali HAMD-17 oraz nasilenie objawów choroby wyrażone za pomocą skal: HAMD-17, MADRS, CGI-S, HAMA, VAS-PI oraz SDS. W badaniu Wang 2015 oraz w badaniu Martinez 2011 podano informacje o liczbie pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności, które zostały zaprezentowane w AKL wnioskodawcy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 21. Wyniki porównania skuteczności DUL vs. PAR – dychotomiczne punkty końcowe

Punkt końcowy	Obs. [tyg.]	Populacja	DUL		PAR		RR (95% CI), wartość p	RD (95% CI), wartość p
			N	n (%)	N	n (%)		
Wang 2015								
Odpowiedź na leczenie	8	mITT	146	98 (67,1%)	150	107 (71,3%)	0,94 (0,81; 1,1), p=0,434*	-0,04 (-0,15; 0,06), p=0,432*
		PPS	117	94 (80,3%)	121	102 (84,3%)	0,95 (0,85; 1,07), p=0,425**	-0,04 (-0,14; 0,06), p=0,424**
Remisja	8	mITT	146	60 (41,1%)	150	77 (51,3%)	0,8 (0,62; 1,03), p=0,080^	-0,1 (-0,22; 0,01), p=0,076^
		PPS	117	58 (49,6%)	121	74 (61,2%)	0,81 (0,64; 1,02), p=0,075^^	-0,12 (-0,24; 0,01), p=0,07^^
Zaprzestanie leczenia – brak skuteczności	8	mITT	146	2 (1,4%)	150	3 (2,0%)	0,68 (0,12; 4,04), p=0,676	-0,01 (-0,04; 0,02), p=0,673
Martinez 2011								
Zaprzestanie leczenia – brak skuteczności	12	ogółem	372	3 (0,8%) [§]	45	1 (2,2%) [§]	0,36 (0,04; 3,42), p=0,376 [§]	-0,01 (-0,06; 0,03), p=0,528 [§]

DUL – duloksetyna; mITT – ang. *modified intention to treat*; PAR – paroksetyna; PPS – ang. *per protocol set*

*obliczenia analityków Agencji, zgodne z wynikami AKL wnioskodawcy (w AKL nie obliczano wartości RD). W publikacji Wang 2015 podano wynik dla testu statystycznego X^2 p=0,433.

**obliczenia analityków Agencji. W publikacji Wang 2015 podano wynik dla testu statystycznego X^2 p=0,424. W AKL wnioskodawcy RR=0,95 (95% CI: 0,84; 1,07), nie obliczano wartości RD.

^obliczenia analityków Agencji. W publikacji Wang 2015 podano wynik dla testu statystycznego X^2 p=0,077, w AKL wnioskodawcy RR=0,80 (95% CI: 0,62; 1,02), nie obliczano wartości RD.

^^obliczenia analityków Agencji, zgodne z wynikami AKL wnioskodawcy (w AKL nie obliczano wartości RD). W publikacji Wang 2015 podano wynik dla testu statystycznego X^2 p=0,072.

§obliczenia analityków Agencji, zgodne z wynikami z AKL wnioskodawcy w zakresie odsetka pacjentów, RR w AKL wnioskodawcy 0,36 (95% CI: 0,05; 2,52), brak wartości RD.

Tabela 22. Wyniki porównania skuteczności DUL vs. PAR – punkty końcowe ciągłe, populacja mITT

Punkt końcowy	Obs. [tyg.]	DUL			PAR			MD (95% CI), wartość p*
		N	Wartość początkowa średnia ± SD	Zmiana vs. początek badania średnia ± SD	N	Wartość początkowa średnia ± SD	Zmiana vs. początek badania średnia ± SD	
Zmiana wyn ku w skali HAMD-17	8	146	23,7 ± 3,0	-13,5 ± 8,0	150	23,8 ± 3,1	-14,1 ± 8,3	0,6 (-1,26; 2,46), p=0,527*
Zmiana wyn ku w skali MADRS	8	146	31,1 ± 5,7	-21,8 ± 7,8	150	30,8 ± 5,2	-20,7 ± 8,6	-1,1 (-2,97; 0,77), p=0,249*
Zmiana wyn ku w skali HAMA	8	146	18,4 ± 5,4	-12,5 ± 5,7	150	18,4 ± 5,3	-12,2 ± 6,2	-0,3 (-1,66; 1,06), p=0,665
Zmiana wyn ku w skali CGI-S	8	146	4,5 ± 0,6	-2,49 ± 1,0	150	4,4 ± 0,6	-2,34 ± 1,14	-0,15 (-0,39; 0,09), p=0,229
Zmiana wyn ku w skali VAS-PI	8	146	27,1 ± 24,8	-15,4 ± 18,6	150	18,5 ± 19,4	-13,3 ± 19,0	-2,1 (-6,38; 2,18), p=0,337
Zmiana wyn ku w skali SDS	8	146	22,3 ± 5,7	-14,1 ± 6,5	150	21,3 ± 5,6	-13,5 ± 7,1	-0,6 (-2,15; 0,95), p=0,449

DUL – duloksetyna; HAMA – Hamilton Anxiety Scale; HAMD-17 – 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; PAR – paroksetyna; SDS – Sheehan Disability Scale; VAS-PI – Visual Analog Scale of Pain Intensity

*obliczenia własne analityków Agencji, zgodne z wynkami obliczeń wnioskodawcy. W publikacji Wang 2015 podano wyniki testu t dla porównania grup DUL i PAR:

- Zmiana wyniku w skali HAMD-17: p=0,523;
- Zmiana wyniku w skali MADRS: p=0,311;
- Zmiana wyniku w skali HAMA: p=0,749;
- Zmiana wyniku w skali CGI-S: p=0,309;
- Zmiana wyniku w skali VAS-PI: p=0,407;
- Zmiana wyniku w skali SDS: p=0,515

W przypadku pacjentów stosujących DUL nieistotnie statystycznie rzadziej stwierdzano odpowiedź na leczenie i remisję choroby niż w grupie leczonej PAR. Redukcja wyniku w skali HAMD-17 po 8 tygodniach leczenia, oznaczająca zmniejszenie nasilenia objawów depresji w populacji mITT była mniejsza w grupie DUL niż w grupie PAR, różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. W publikacji Wang 2015 podano również wyniki dla redukcji wyniku w skali HAMD-17 po 1., 2., 4., i 6. tygodniu obserwacji – dla każdego okresu wyniki były spójne, wskazując nieistotnie statystycznie niższą redukcję w grupie DUL. Należy zauważyć, że wykres zamieszczony w publikacji sugeruje, że redukcja wyniku w skali HAMD-17 była wyższa w przypadku chorych przyjmujących DUL niż stosujących PAR (wnioskodawca nie odniósł się do tej niespójności). Przeprowadzona przez autorów publikacji analiza ANOVA (metoda powtarzanych pomiarów) potwierdziła brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie zmiany wyniku w skali HAMD-17 w czasie ($F_{grupy}=2,41$, $p=0,122$; $F_{czas}=782,10$, $p<0,001$; i $F_{grupy*interakcja\ czasowa}=1,24$, $p=0,290$). Wyniki w populacji PPS różniły się nieznacznie – zmiana wyniku względem początku badania wyniosła $-16,0 \pm 6,1$ w grupie DUL i $-16,5 \pm 6,3$ w grupie PAR, analiza ANOVA wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($F_{grupy}=0,88$, $p=0,349$; $F_{czas}=591,42$, $p<0,001$; i $F_{grupy*interakcja\ czasowa}=1,24$, $p=0,290$). W obrębie obu grup różnice względem wyniku z początku badania wskazywały na istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów.

W przypadku pozostałych skal oceniających nasilenie objawów depresji również uzyskano istotną statystycznie redukcję wyników względem wartości początkowych, wskazującą na poprawę stanu pacjenta w obrębie obu grup. Różnice między grupą pacjentów stosujących DUL a chorymi przyjmującymi PAR były nieistotne statystycznie.

W badaniu Wang 2015 raportowano również zużycie innych leków – szczególnie leków nasennych oraz leków stosowanych w terapii innych chorób. W grupie DUL 36/146 (24,7%) chorych i 41/150 (27,3%) pacjentów z grupy PAR stosowało inne leki ($p=0,6$), różnica między grupami jest nieistotna statystycznie. Stwierdzono również nieistotne statystycznie różnice w adherencji pacjentów definiowanej jako przyjęcie $\geq 80\%$ przepisanych dawek (DUL: 77,4% vs. PAR 79,3%, $p=0,686$).

W zakresie wyników badania Martinez 2011 dotyczących zaprzestania leczenia z powodu braku skuteczności nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Duloksetyna vs. sertralina – Mowla 2016, Martinez 2011Istotne klinicznie punkty końcowe

W ramach oceny skuteczności leczenia w badaniu Mowla 2016 nie oceniano przeżycia oraz jakości życia. Ocena w skali HAMD-21 jest związana z przebiegiem choroby i można ją również uznać za punkt końcowy istotny klinicznie. Analitycy Agencji odstąpili od analizy wyników dla punktu końcowego opisanego jako ocena w skali CGI-2, ponieważ informacje z publikacji Mowla 2016 nie pozwalają na jednoznaczną interpretację tego punktu końcowego. Skala Clinical Global Impression obejmuje dwie domeny: 1 – Clinical Global Impression – Severity oraz 2 – Clinical Global Impression – Improvement, jednak jej dodatkowym elementem jest wyznaczany oddzielnie Efficacy Index (indeks terapeutyczny). W opisie metodologii badania w publikacji podano, że oceniano indeks terapeutyczny skali *Clinical Global Improvement (CGI-2)*. W AKL wnioskodawcy nie rozpatrywano definicji tego punktu końcowego. W związku z powyższym w niniejszej AWA zdecydowano o nieprzedstawianiu wyników dla tego punktu końcowego. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki oceny w skali HAMD-21.

Tabela 23. Wyniki porównania skuteczności DUL vs. SER

Punkt końcowy	Obs. [tyg.]	DUL			SER			Porównanie między grupami, wartość p
		N	Wartość początkowa średnia ± SD	Wartość końcowa średnia ± SD	N	Wartość początkowa średnia ± SD	Wartość końcowa średnia ± SD	
Wynik całkowity w skali HAMD-21*	6	26	27,96 ± 3,8	18,66 ± 3,2	28	27,40 ± 3,9	17,43 ± 3,1	p=0,561
HAMD: obniżenie nastroju	6	26	2,56 ± 0,44	1,33 ± 0,21	28	2,26 ± 0,45	1,26 ± 0,23	p=0,447
HAMD: poczucie winy	6	26	1,70 ± 0,19	0,79 ± 0,12	28	2,00 ± 0,34	1,13 ± 0,25	p=0,445
HAMD: tendencje samobójcze	6	26	2,21 ± 0,38	1,11 ± 0,16	28	2,03 ± 0,47	1,06 ± 0,29	p=0,421
HAMD: problemy z zasypianiem**	6	26	0,93 ± 0,18	0,53 ± 0,11	28	1,33 ± 0,32	0,96 ± 0,19	p=0,498
HAMD: płytki sen	6	26	0,90 ± 0,13	0,52 ± 0,18	28	1,06 ± 0,24	0,80 ± 0,12	p=0,539
HAMD: wczesne budzenie się	6	26	1,16 ± 0,41	0,63 ± 0,21	28	1,36 ± 0,34	0,76 ± 0,21	p=0,484
HAMD: praca i aktywność złożona	6	26	2,83 ± 0,54	1,23 ± 0,25	28	2,50 ± 0,45	1,00 ± 0,21	p=0,381
HAMD: psychomotoryka – spowolnienie	6	26	1,43 ± 0,45	0,67 ± 0,23	28	1,40 ± 0,26	1,00 ± 0,21	p<0,001
HAMD: pobudzenie	6	26	1,80 ± 0,31	0,93 ± 0,16	28	1,73 ± 0,29	0,66 ± 0,17	p<0,001
HAMD: lęk – objawy psychiczne**	6	26	2,40 ± 0,43	1,56 ± 0,32	28	2,53 ± 0,48	1,03 ± 0,24	p<0,001
HAMD: lęk – objawy somatyczne**	6	26	2,16 ± 0,52	1,23 ± 0,21	28	2,77 ± 0,53	0,88 ± 0,11	p<0,001
HAMD: objawy żołądkowo-jelitowe	6	26	1,06 ± 0,19	0,86 ± 0,11	28	1,23 ± 0,27	0,99 ± 0,20	p=0,461
HAMD: objawy somatyczne	6	26	1,16 ± 0,21	0,43 ± 0,14	28	0,96 ± 0,26	0,50 ± 0,13	p<0,001
HAMD: objawy ze strony układu płciowego**	6	26	2,33 ± 0,43	1,23 ± 0,24	28	2,56 ± 0,56	2,10 ± 0,46	p<0,001
HAMD: hipochondria	6	26	0,77 ± 0,23	0,49 ± 0,18	28	0,84 ± 0,24	0,40 ± 0,16	p<0,001
HAMD: utrata masy ciała	6	26	1,10 ± 0,27	0,53 ± 0,16	28	1,26 ± 0,31	0,66 ± 0,13	p=0,333
HAMD: krytycyzm (wgląd)	6	26	0,53 ± 0,14	0,34 ± 0,11	28	0,93 ± 0,35	0,76 ± 0,27	p=0,093

DUL – duloksetyna; HAMD – Hamilton Rating Scale for Depression; SER – sertralina

*autorzy publikacji Mowla 2016 wskazali, że w badaniu nie oceniano pytań 18-21, można więc uznać, że wykorzystany kwestionariusz odpowiada skali HAMD-17

**na podstawie publikacji Hamilton 1960 zdecydowano o zastosowaniu odmiennego tłumaczenia niż w AKL wnioskodawcy

Autorzy publikacji Mowla 2016 wskazali, że odsetek odpowiedzi na leczenie w obu grupach wyniósł ok. 60% (nie zdefiniowano kryterium odpowiedzi). W obu grupach doszło do redukcji nasilenia objawów zarówno w

ocenie ogólnej jak i w przypadku poszczególnych aspektów ocenianych w skali HAMD. Zmiany te nie były istotne statystycznie w grupie DUL dla domen związanych z problemami z zasypianiem, objawami żołądkowo-jelitowymi, hipochondrią i krytycyzmem, natomiast w grupie SER nieistotnie statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów dotyczyło płytkiego snu, zaburzeń związanych z układem płciowym oraz podobnie jak w grupie wnioskowanej interwencji – objawów żołądkowo-jelitowych, i krytycyzmu. Różnica w ogólnej ocenie w skali HAMD była nieistotna statystycznie między grupami. W grupie chorych stosujących DUL doszło do istotnie statystycznie większej poprawy niż w grupie SER w zakresie spowolnienia psychomotorycznego, objawów somatycznych depresji i zaburzeń związanych z układem płciowym. Istotnie statystycznie mniejszą poprawę w tej grupie względem pacjentów przyjmujących SER odnotowano natomiast w przypadku pobudzenia, psychicznych i somatycznych objawów lęku oraz hipochondrii.

W badaniu Martinez 2011 podano informacje o liczbie pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności, zaprezentowane w poniższej tabeli. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 24. Porównanie skuteczności DUL vs. SER – zaprzestanie leczenia z powodu braku skuteczności

Punkt końcowy	Obs. [tyg.]	Populacja	DUL		SER		Peto OR (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)	
Zaprzestanie leczenia – brak skuteczności	12	ogółem	372	3 (0,8%)	119	0 (0,0%)	3,76 (0,27; 53,06), p=0,326

DUL – duloksetyna; SER – sertralina

Duloksetyna vs. SSRI – Martinez 2011

Istotne klinicznie punkty końcowe

W badaniu Martinez 2011 nie oceniano przeżycia i jakości życia. Za istotne klinicznie punkty końcowe podobnie jak w przypadku badań, których wyniki opisano powyżej, można natomiast uznać ocenę stanu pacjentów ocenianą za pomocą skal: QIDS-SR, HAMD-17 i podskal powstałych na jej podstawie, BPI oraz SDS. Na podstawie wyników skal QIDS-SR i HAMD-17 wyznaczano również odsetki chorych, u których doszło do remisji i odpowiedzi na leczenie. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania skuteczności DUL i leków z grupy SSRI (citalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina).

Tabela 25. Wyniki porównania skuteczności DUL vs. SSRI – wystąpienie remisji i odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Obs. [tyg.]	Populacja [#]	DUL		SSRI		Porównanie między grupami, wartość p [^]
			N*	Prawdopodobieństwo [^]	N*	Prawdopodobieństwo [^]	
Remisja – wyn k QIDS-SR ≤ 5	12	ogółem	273	36%	284	32%	p=0,260
		populacja z wyn kiem HAMD-17 ≥ 25	b.d.	35%	b.d.	29%	p=0,241
Remisja – wyn k HAMD-17 ≤ 7	12	ogółem	272	53%	283	44%	p=0,034
		populacja z wyn kiem HAMD-17 ≥ 25	b.d.	58%	b.d.	48%	p=0,083
Odpowiedź – redukcja wyniku QIDS-SR ≥ 50%	12	ogółem	273	71%	284	64%	p=0,085
Odpowiedź – redukcja wyniku HAMD-17 ≥ 50%	12	ogółem	272	73%	283	61%	p=0,001

DUL – duloksetyna; SSRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

*liczebność na podstawie danych z rejestru clinicaltrials.gov

[^]wyn ki na podstawie analizy MMRM-CAT (mixed effects repeated measures) wg publikacji Martinez 2011

[#]wg autorów publikacji Martinez 2011 ciężka depresja odpowiada wynikom HAMD-17 ≥ 25. Analizy dla podgrupy z wynikiem na początku badania HAMD-17 ≥ 25 stanowią analizy *post hoc*.

Tabela 26. Wyniki porównania skuteczności DUL vs. SSRI – punkty końcowe ciągle

Punkt końcowy	Obs. [tyg.]	DUL			SSRI			Porównanie między grupami, wartość p
		N	Wartość początkowa* średnia ± SD	Zmiana LSM (SE)	N	Wartość początkowa* średnia ± SD	Zmiana LSM (SE)	
Zmiana wyniku w skali QIDS-SR	12	273	21,6 ± 1,7	-13,4 (0,4)	284	21,7 ± 1,7	-12,6 (0,4)	p=0,07
Zmiana wyniku całkowitego w skali HAMD-17	12	272	25,0 ± 4,4	-17,0 (0,4)	283	25,0 ± 4,2	-15,3 (0,4)	p<0,01
Zmiana wyniku podskali lęku i objawów somatycznych	12	274	7,45 ± 2,22 [^]	-4,9 (0,2)	284	7,42 ± 2,25 [^]	-4,2 (0,2)	p<0,01
Zmiana wyniku podskali Becha	12	274	12,97 ± 2,13 [^]	-9,2 (0,2)	284	13,13 ± 1,95 [^]	-8,4 (0,2)	p<0,01
Zmiana wyniku podskali Maiera	12	274	12,47 ± 2,33 [^]	-9,0 (0,2)	284	12,48 ± 2,22 [^]	-8,2 (0,2)	p<0,01
Zmiana wyniku podskali dot. spowolnienia	12	273	8,36 ± 1,55 [^]	-6,0 (0,2)	284	8,53 ± 1,54 [^]	-5,5 (0,2)	p=0,02
Zmiana wyniku podskali dot. snu	12	274	4,73 ± 1,35 [^]	-2,8 (0,1)	285	4,77 ± 1,33 [^]	-2,6 (0,1)	p=0,20
Zmiana wyniku w skali BPI	12	249	2,6 ± 2,7	-1,8 (0,2)	257	3,0 ± 2,8	-1,4 (0,1)**	p=0,03
Zmiana wyn ku w skali SDS – wynik całkowity	12	270	22,7 ± 5,5	-13,6 (0,5)	283	22,7 ± 6,1	-11,5 (0,5)	p<0,01
Zmiana wyn ku w skali SDS – życie zawodowe/szkolne	12	182	7,00 ± 2,40 [^]	-4,5 (0,2)	192	7,09 ± 2,45 [^]	-3,9 (0,2)	p=0,01
Zmiana wyn ku w skali SDS – życie rodzinne	12	271	7,67 ± 2,02 [^]	-4,5 (0,2)	283	7,68 ± 2,28 [^]	-3,9 (0,2)	p=0,02
Zmiana wyn ku w skali SDS – życie społeczne	12	270	7,81 ± 1,97 [^]	-4,7 (0,2)	283	7,82 ± 2,13 [^]	-4,0 (0,2)	p<0,01

DUL – duloksetyna; LSM – ang. *least squares mean*, średnia najmniejszych kwadratów; SSRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

*wyniki wartości początkowych przedstawiono dla grup o liczebności: DUL – 372, SSRI – 378

[^]na podstawie danych z rejestru clinicaltrials.gov

Wyniki badania Martinez 2011 wskazują na istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia remisji depresji wg skali HAMD-17 w przypadku pacjentów stosujących DUL względem chorych leczonych SSRI. W przypadku prawdopodobieństwa wystąpienia remisji zdefiniowanej wg wyników skali QIDS-SR (pierwszorzędowy punkt końcowy), wyższy współczynnik osiągnięto również w grupie DUL, różnice były jednak nieistotne statystycznie. Analiza post hoc przeprowadzona w podgrupie pacjentów o wyniku w skali HAMD-17 ≥ 25 na początku badania wykazała brak istotnych statystycznie różnic między DUL i SSRI. W publikacji Martinez 2011 przedstawiono również wyniki analizy w podgrupie chorych o wyniku QIDS-SR ≥ 21 na początku badania (wg autorów publikacji wynik QIDS-SR odpowiada depresji ciężkiej, zgodnie z informacjami odnalezionymi przez analityków Agencji depresję ciężką uznaje się przy wynikach ≥ 16), które również nie były istotne statystycznie (DUL: 38% vs. SSRI: 28%).

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie wyższe w grupie DUL względem chorych stosujących SSRI w przypadku definicji odpowiedzi wg wyniku w skali HAMD-17. Biorąc pod uwagę odpowiedź wg skali QIDS-SR różnice między grupami były nieistotne statystycznie, przy czym wyższe prawdopodobieństwo odpowiedzi osiągnięto w grupie DUL.

Wyniki oceny objawów depresji wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję nasilenia objawów w przypadku zastosowania DUL względem terapii SSRI w przypadku oceny za pomocą:

- Skali HAMD-17 – wynik całkowity (p<0,01);
- Podskali HAMD oceniającej lęk i objawy somatyczne (p<0,01);
- Podskali Becha (p<0,01);
- Podskali Maiera (p<0,01);

- Podskali dotyczącej spowolnienia ($p=0,02$);
- Skali oceny bólu BPI ($p=0,03$);
- Skali SDS – wynik całkowity ($p<0,01$) i wszystkie domeny: życie zawodowe/szkolne ($p=0,01$), życie rodzinne ($p=0,02$), życie społeczne ($p<0,01$).

Autorzy publikacji Martinez 2011 wskazali, że analiza wrażliwości nie wykazała istotnych statystycznie różnic między zastosowanymi SSRI w zakresie wpływu na wystąpienie remisji i odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono również wpływu poszczególnych SSRI na zmianę wyniku oceny w zastosowanych skalach. Wyjątkiem była ocena w podskali HAMD dotyczącej lęku i objawów somatycznych – nie podano jednak jaki charakter miały zaobserwowane różnice (czy różnice występowały między wszystkimi SSRI i jakie były wyniki dla poszczególnych SSRI).

W AKL wnioskodawcy podano, że osobne wyniki dla podgrup pacjentów stosujących poszczególne SSRI były dostępne dla oceny remisji za pomocą skal QIDS-SR i HAMD-17. Wykorzystane przez wnioskodawcę dane nie stanowią jednak wyników dla ww. podgrup leczonych poszczególnymi lekami z grupy SSRI, są natomiast rezultatem analizy wrażliwości, która polegała na szacowaniu wyników dla danego punktu końcowego dla grupy SSRI po wykluczeniu jednego z leków z tej grupy (usuwając dane np. dla citalopramu uzyskiwano łączny wynik dla fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny). Ze względu na fakt, że citalopram nie stanowi komparatora dla duloksetyny w niniejszej analizie, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników nieuwzględniających tego leku, które obejmują grupę chorych przyjmujących SSRI uznane za komparatory dodatkowe – fluoksetynę, paroksetynę i sertralinę (tabela poniżej).

Tabela 27. Wyniki porównania skuteczności DUL vs. FLU + SER +PAR – wystąpienie remisji

Punkt końcowy	Obs. [tyg.]	Populacja	DUL		FLU+SER+PAR		Porównanie między grupami, wartość p [^]
			N*	Prawdopodobieństwo [^]	N	Prawdopodobieństwo [^]	
Remisja – wyn k QIDS-SR ≤ 5	12	ogółem	273	36%	b.d.	33%	b.d.
Remisja – wyn k HAMD-17 ≤ 7	12	ogółem	272	53%	b.d.	47%	b.d.

DUL – duloksetyna; FLU – fluoksetyna; PAR – paroksetyna; SER – sertralina

*dane na podstawie rejestru clinicaltrials.gov

[^]wyniki na podstawie analizy MMRM-CAT (mixed effects repeated measures) wg publikacji Martinez 2011

Prawdopodobieństwo wystąpienia remisji w grupie DUL było wyższe niż w grupie chorych stosujących jeden z komparatorów dodatkowych (fluoksetynę, paroksetynę lub sertralinę) niezależnie od zastosowanej skali oceny nasilenia objawów depresji, ocena statystyczna tych wyników nie była możliwa. Jednak, jak wskazano powyżej, analiza wrażliwości wykonana przez autorów publikacji Martinez 2011 nie wykazała istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi SSRI.

Analiza skuteczności praktycznej

Badania obserwacyjne włączone do przeglądu wnioskodawcy zostały przeprowadzone w populacji szerszej lub innej niż wnioskowana. Z tego względu ich wyniki przedstawione w aneksie 14.5. do AKL wnioskodawcy nie zostały szczegółowo przeanalizowane. Na ich podstawie można jednak wnioskować o przewadze duloksetyny względem wenlafaksyny w zakresie stosowania się pacjentów do zaleceń lekarza (*adherence*) i długości „trwania” w leczeniu (*persistence*). Istotne statystycznie różnice w ocenie tych punktów końcowych uzyskano również w porównaniu do leków z grupy SSRI łącznie. W ocenie bezpieczeństwa zaobserwowano istotnie wyższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w przypadku pacjentów stosujących duloksetynę względem chorych przyjmujących wenlafaksynę, natomiast względem SSRI różnice były nieistotne statystycznie. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między duloksetyną, wenlafaksyną i grupą SSRI w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Duloksetyna vs. wenlafaksyna – Badyal 2006

W obrębie żadnej z grup w badaniu Badyal 2006 nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach wskaźników laboratoryjnych czy odległości odcinka QTc względem początku badania (wyniki w rozdziale 5.1.2. AKL wnioskodawcy). W badaniu Badyal 2006 nie podano informacji o utracie pacjentów z badania. W poniższej tabeli przedstawiono pozostałe dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych z badania Badyal 2006.

Tabela 28. Porównanie bezpieczeństwa DUL vs. WEN

Zdarzenie niepożądane	Obs. [tyg.]	DUL		WEN		RR/Peto OR (95% CI), wartość p*	RD (95% CI), wartość p*
		N	n (%)	N	n (%)		
≥1 zdarzenie niepożądane	6	13	6 (46,2%)	13	4 (30,8%)	1,50 (0,55; 4,1), p=0,429	0,15 (-0,22; 0,52), p=0,414
Nudności	6	13	4 (30,8%)	13	2 (15,4%)	2,00 (0,44; 9,08), p=0,369	0,15 (-0,16; 0,47), p=0,344
Wymioty	6	13	4 (30,8%)	13	0 (0,0%)	9,71 (1,2; 78,42), p=0,033	0,31 (0,04; 0,57), p=0,022
Dyspepsja	6	13	3 (23,1%)	13	0 (0,0%)	8,79 (0,83; 93,08), p=0,071	0,23 (-0,02; 0,48), p=0,067
Niepokój	6	13	3 (23,1%)	13	0 (0,0%)	8,79 (0,83; 93,08), p=0,071	0,23 (-0,02; 0,48), p=0,067
Ból głowy	6	13	2 (15,4%)	13	2 (15,4%)	1,00 (0,16; 6,07), p=1,000	0,00 (-0,28; 0,28)
Zawroty głowy	6	13	0 (0,0%)	13	1 (7,7%)	0,14 (0,00; 6,82), p=0,317	-0,08 (-0,27; 0,11), p=0,425

DUL – duloksetyna; nd. – nie dotyczy; WEN – wenlafaksyna

*obliczenia analityków Agencji. Peto OR obliczono, gdy liczba zdarzeń w jednym z ramion wynosiła 0. Zidentyfikowano nieznaczne różnice w wartościach dolnych i górnych granic przedziałów ufności w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy, niewpływające na wnioskowanie, poza zdarzeniem – zawroty głowy, w którym prawdopodobnie przez pomyłkę podano wartość Peto OR=1,14.

Analiza danych z badania Badyal 2006 wykazała istotnie statystycznie różnicę na niekorzyść DUL w zakresie występowania wymiotów. W przypadku pozostałych zdarzeń nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic, można jednak zauważyć trend w kierunku większej liczby zdarzeń niepożądanych w grupie DUL względem grupy WEN.

Duloksetyna vs. paroksetyna – Wang 2015, Martinez 2011

W badaniu Wang 2015 szczegółowe dane nt. poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono dla tych zdarzeń, które wystąpiły u ≥ 1% pacjentów z grupy DUL lub grupy PAR. Natomiast w rejestrze clinicaltrials.gov zamieszczono informacje o zdarzeniach niepożądanych występujących z częstością 5% (poza ciężkimi zdarzeniami niepożadanymi) w badaniu Martinez 2011.

Tabela 29. Porównanie bezpieczeństwa DUL vs. PAR

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Obs. [tyg.]	DUL		PAR		RR/Peto OR (95% CI), wartość p*	RD (95% CI), wartość p*
			N	n (%)	N	n (%)		
Zaprzestanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Wang 2015	8	146	6 (4,1%)	150	6 (4,0%)	1,03 (0,34; 3,11), p=0,962	0,00 (-0,04; 0,05), p=0,962
	Martinez 2011	12	372	22 (5,9%)	45	5 (11,1%)	0,53 (0,21; 1,34), p=0,179	-0,05 (-0,15; 0,04), p=0,283
Zdarzenia niepożądane ogółem	Wang 2015	8	146	83 (56,8%)	150	82 (54,7%)	1,04 (0,85; 1,27), p=0,705	0,02 (-0,09; 0,13), p=0,705
	Martinez 2011**	12	372	277 (74,5%)	45	36 (80,0%)	0,93 (0,79; 1,09), p=0,373	-0,06 (-0,18; 0,07), p=0,385
Ciężkie zdarzenia	Martinez 2011	12	372	4 (1,1%)	45	1 (2,2%)	0,48 (0,06; 4,24),	-0,01 (-0,06; 0,03),

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Obs. [tyg.]	DUL		PAR		RR/Peto OR (95% CI), wartość p*	RD (95% CI), wartość p*
			N	n (%)	N	n (%)		
niepożądane							p=0,512	p=0,612
Poważne zdarzenia niepożądane	Wang 2015	8	146	1 (0,68%)	150	0 (0,0%)	7,59 (0,15; 382,87), p=0,311	0,01 (-0,01; 0,03), p=0,472
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Złamanie kości piszczelowej	Martinez 2011	12	372	1 (0,27%)	45	0 (0,0%)	3,07 (0,01; 1699,18), p=0,728	0,00 (-0,03; 0,03), p=0,863
Padaczka skroniowa	Martinez 2011	12	372	1 (0,27%)	45	0 (0,0%)	3,07 (0,01; 1699,18), p=0,728	0,00 (-0,03; 0,03), p=0,863
Myśli samobójcze	Martinez 2011	12	372	1 (0,27%)	45	0 (0,0%)	3,07 (0,01; 1699,18), p=0,728	0,00 (-0,03; 0,03), p=0,863
Hiponatremia	Martinez 2011	12	372	0 (0,0%)	45	1 (2,2%)	0,04 (0,00; 0,99), p=0,05	-0,02 (-0,07; 0,03), p=0,397
Kamica nerkowa	Martinez 2011	12	372	1 (0,27%)	45	0 (0,0%)	3,07 (0,01; 1699,18), p=0,728	0,00 (-0,03; 0,03), p=0,863
Pozostałe zdarzenia niepożądane								
Nudności	Wang 2015	8	146	24 (16,4%)	150	23 (15,3%)	1,07 (0,63; 1,81), p=0,795	0,01 (-0,07; 0,09), p=0,795
	Martinez 2011	12	372	63 (16,9%)	45	8 (17,8%)	0,95 (0,49; 1,86), p=0,887	-0,01 (-0,13; 0,11), p=0,889
Suchość w ustach	Wang 2015	8	146	14 (9,6%)	150	23 (15,3%)	0,63 (0,34; 1,17), p=0,140	-0,06 (-0,13; 0,02), p=0,133
	Martinez 2011	12	372	66 (17,7%)	45	4 (8,9%)	2 (0,76; 5,22), p=0,159	0,09 (0; 0,18), p=0,059
Zaparcie	Wang 2015	8	146	12 (8,2%)	150	15 (10,0%)	0,82 (0,4; 1,7), p=0,596	-0,02 (-0,08; 0,05), p=0,594
	Martinez 2011	12	372	33 (8,9%)	45	2 (4,4%)	2 (0,5; 8,04), p=0,331	0,04 (-0,02; 0,11), p=0,194
Utrata apetytu	Wang 2015	8	146	10 (6,8%)	150	12 (8,0%)	0,86 (0,38; 1,92), p=0,706	-0,01 (-0,07; 0,05), p=0,706
	Martinez 2011	12	372	18 (4,8%)	45	0 (0,0%)	3,22 (0,7; 14,72), p=0,132	0,05 (0,01; 0,09), p=0,011
Zawroty głowy	Wang 2015	8	146	10 (6,8%)	150	13 (8,7%)	0,79 (0,36; 1,75), p=0,560	-0,02 (-0,08; 0,04), p=0,558
	Martinez 2011	12	372	23 (6,2%)	45	5 (11,1%)	0,56 (0,22; 1,39), p=0,210	-0,05 (-0,14; 0,05), p=0,309
Biegunka	Wang 2015	8	146	9 (6,2%)	150	5 (3,3%)	1,85 (0,63; 5,39), p=0,260	0,03 (-0,02; 0,08), p=0,252
	Martinez 2011	12	372	36 (9,7%)	45	3 (6,7%)	1,45 (0,47; 4,52), p=0,520	0,03 (-0,05; 0,11), p=0,454
Senność	Wang 2015	8	146	6 (4,1%)	150	8 (5,3%)	0,77 (0,27; 2,17), p=0,621	-0,01 (-0,06; 0,04), p=0,619
	Martinez 2011	12	372	27 (7,3%)	45	3 (6,7%)	1,09 (0,34; 3,45), p=0,885	0,01 (-0,07; 0,08), p=0,881
Zmęczenie	Wang 2015	8	146	7 (4,8%)	150	5 (3,3%)	1,44 (0,47; 4,43), p=0,526	0,01 (0,03; 0,06), p=0,525
	Martinez 2011	12	372	27 (7,3%)	45	8 (17,8%)	0,41 (0,2; 0,84), p=0,016	-0,11 (-0,22; 0,01), p=0,072
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Martinez 2011	12	372	11 (3,0%)	45	4 (8,9%)	0,33 (0,11; 1,00), p=0,050	-0,06 (-0,14; 0,03), p=0,171
Infekcje górnych dróg	Martinez 2011	12	372	10 (2,7%)	45	1 (2,2%)	1,21 (0,16; 9,23),	0,00 (-0,04; 0,05),

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Obs. [tyg.]	DUL		PAR		RR/Peto OR (95% CI), wartość p*	RD (95% CI), wartość p*
			N	n (%)	N	n (%)		
oddechowych							p=0,854	p=0,843
Artralgia	Martinez 2011	12	372	5 (1,3%)	45	2 (4,4%)	0,3 (0,06; 1,51), p=0,146	-0,03 (-0,09; 0,03), p=0,322
Ból pleców	Martinez 2011	12	372	10 (2,7%)	45	1 (2,2%)	1,21 (0,16; 9,23), p=0,854	0,00 (-0,04; 0,05), p=0,843
Ból głowy	Martinez 2011	12	372	55 (14,8%)	45	6 (13,3%)	1,11 (0,51; 2,43), p=0,796	0,01 (-0,09; 0,12), p=0,788
Anorgazmia	Martinez 2011	12	372	4 (1,1%)	45	3 (6,7%)	0,16 (0,04; 0,7), p=0,015	-0,06 (-0,13; 0,02), p=0,137
Bezsenna	Martinez 2011	12	372	25 (6,7%)	45	3 (6,7%)	1,01 (0,32; 3,21), p=0,989	0 (-0,08; 0,08), p=0,989
Nadmierne pocenie się	Martinez 2011	12	372	12 (3,2%)	45	3 (6,7%)	0,48 (0,14; 1,65), p=0,246	-0,03 (-0,11; 0,04), p=0,369

DUL – duloksetyna; PAR – paroksetyna

*obliczenia własne analityków Agencji. Peto OR obliczono, gdy liczba zdarzeń w jednym z ramion wynosiła 0. Zidentyfikowano nieznaczne różnice w wartościach dolnych i górnych granic przedziałów ufności w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy, niewpływające na wnioskowanie, poza zdarzeniem – zapalenie błony śluzowej nosa i gardła – wynik istotny statystycznie wg oszacowań wnioskodawcy. Analitycy Agencji dodatkowo oszacowali wartości RD.

**nie dotyczy ciężkich zdarzeń niepożądanych

W żadnym z analizowanych badań nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Istotne statystycznie różnice na korzyść DUL względem PAR odnotowano w badaniu Martinez 2012 w przypadku hiponatremii (ciężkie zdarzenie niepożądane) – 25-krotnie niższa szansa wystąpienia, zmęczenia (ryzyko niższe o ponad połowę) i braku orgazmu (ryzyko niższe ponad 6-krotnie). Natomiast pacjenci z grupy DUL istotnie statystycznie częściej doświadczali utraty apetytu (ryzyko bezwzględne wyższe o 5 punktów procentowych). Dla żadnego ze zdarzeń niepożądanych wynik istotny statystycznie nie został potwierdzony jednocześnie miarą bezwzględną oraz względną.

Duloksetyna vs. sertralina – Mowla 2016, Martinez 2011

W publikacji Mowla 2016 dostępne są jedynie dane na temat przyczyn zaprzestania leczenia związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Pozostałe dane pochodzą z badania Martinez 2011 i dotyczą zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $\geq 5\%$ (poza ciężkimi zdarzeniami niepożadanymi).

Tabela 30. Porównanie bezpieczeństwa DUL vs. SER

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Obs. [tyg.]	DUL		SER		RR/Peto OR (95% CI), wartość p*	RD (95% CI), wartość p*
			N	n (%)	N	n (%)		
Zaprzestanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Mowla 2016	6	31	5 (16,1%)	32	4 (12,5%)	1,29 (0,38; 4,36), p=0,682	0,04 (-0,14; 0,21), p=0,681
	Martinez 2011	12	372	22 (5,9%)	119	4 (3,4%)	1,76 (0,62; 5), p=0,289	0,03 (-0,01; 0,07), p=0,214
Zdarzenia niepożądane ogółem	Martinez 2011**	12	372	277 (74,5%)	119	86 (72,3%)	1,03 (0,91; 1,17), p=0,642	0,02 (-0,07; 0,11), p=0,640
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Martinez 2011	12	372	4 (1,08%)	119	2 (1,7%)	0,64 (0,12; 3,45), p=0,603	-0,01 (-0,03; 0,02), p=0,640
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Złamanie kości piszczelowej	Martinez 2011	12	372	1 (0,27%)	119	0 (0,0%)	3,74 (0,04; 362,77), p=0,572	0,00 (-0,01; 0,02), p=0,690
Złamanie kręgów szyjnych	Martinez 2011	12	372	0 (0,0%)	119	1 (0,8%)	0,02 (0,00; 1,56), p=0,077	-0,01 (-0,03; 0,01), p=0,415
Padaczka skroniowa	Martinez 2011	12	372	1 (0,27%)	119	0 (0,0%)	3,74 (0,04; 362,77), p=0,572	0,00 (-0,01; 0,02), p=0,690
Zespół stresu	Martinez 2011	12	372	0 (0,0%)	119	1 (0,8%)	0,02 (0,00; 1,56), p=0,077	-0,01 (-0,03; 0,01), p=0,415

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Obs. [tyg.]	DUL		SER		RR/Peto OR (95% CI), wartość p*	RD (95% CI), wartość p*
			N	n (%)	N	n (%)		
pourazowego							p=0,077	p=0,415
Myśli samobójcze	Martinez 2011	12	372	1 (0,27%)	119	0 (0,0%)	3,74 (0,04; 362,77), p=0,572	0,00 (-0,01; 0,02), p=0,690
Kamica nerkowa	Martinez 2011	12	372	1 (0,27%)	119	0 (0,0%)	3,74 (0,04; 362,77), p=0,572	0,00 (-0,01; 0,02), p=0,690
Pozostałe zdarzenia niepożądane								
Nudności	Martinez 2011	12	372	63 (16,9%)	119	15 (12,6%)	1,34 (0,8; 2,27), p=0,269	0,04 (-0,03; 0,11), p=0,230
Suchość w ustach	Martinez 2011	12	372	66 (17,7%)	119	13 (10,9%)	1,62 (0,93; 2,84), p=0,088	0,07 (0,00; 0,14), p=0,050
Zaparcie	Martinez 2011	12	372	33 (8,9%)	119	3 (2,5%)	3,52 (1,10; 11,27), p=0,034	0,06 (0,02; 0,1), p=0,002
Utrata apetytu	Martinez 2011	12	372	18 (4,8%)	119	1 (0,8%)	5,76 (0,78; 42,68), p=0,087	0,04 (0,01; 0,07), p=0,004
Zawroty głowy	Martinez 2011	12	372	23 (6,2%)	119	7 (5,9%)	1,05 (0,46; 2,39), p=0,905	0,00 (-0,05; 0,05), p=0,904
Biegunka	Martinez 2011	12	372	36 (9,7%)	119	18 (15,1%)	0,64 (0,38; 1,08), p=0,097	-0,05 (-0,13; 0,02), p=0,133
Senność	Martinez 2011	12	372	27 (7,3%)	119	3 (2,5%)	2,88 (0,89; 9,32), p=0,078	0,05 (0,01; 0,09), p=0,016
Zmęczenie	Martinez 2011	12	372	27 (7,3%)	119	3 (2,5%)	2,88 (0,89; 9,32), p=0,078	0,05 (0,01; 0,09), p=0,016
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Martinez 2011	12	372	11 (3,0%)	119	5 (4,2%)	0,7 (0,25; 1,98), p=0,507	-0,01 (-0,05; 0,03), p=0,541
Infekcje górnych dróg oddechowych	Martinez 2011	12	372	10 (2,7%)	119	5 (4,2%)	0,64 (0,22; 1,83), p=0,406	-0,02 (-0,05; 0,02), p=0,454
Artralgia	Martinez 2011	12	372	5 (1,3%)	119	2 (1,7%)	0,8 (0,16; 4,07), p=0,788	0 (-0,03; 0,02), p=0,799
Ból pleców	Martinez 2011	12	372	10 (2,7%)	119	2 (1,7%)	1,6 (0,36; 7,2), p=0,541	0,01 (-0,02; 0,04), p=0,486
Ból głowy	Martinez 2011	12	372	55 (14,8%)	119	16 (13,5%)	1,1 (0,66; 1,84), p=0,719	0,01 (-0,06; 0,08), p=0,712
Anorgazmia	Martinez 2011	12	372	4 (1,1%)	119	0 (0,0)	3,77 (0,38; 37,41), p=0,257	0,01 (-0,01; 0,03), p=0,187
Bezsensowność	Martinez 2011	12	372	25 (6,7%)	119	4 (3,4%)	2 (0,71; 5,63), p=0,190	0,03 (-0,01; 0,07), p=0,110
Nadmierne pocenie się	Martinez 2011	12	372	12 (3,2%)	119	6 (5,0%)	0,64 (0,25; 1,67), p=0,361	-0,02 (-0,06; 0,03), p=0,410

DUL – duloksetyna; SER – sertralina

*obliczenia własne analityków Agencji. Peto OR obliczono, gdy liczba zdarzeń w jednym z ramion wynosiła 0. Zidentyfikowano nieznaczne różnice w wartościach dolnych i górnych granic przedziałów ufności, niewpływające na wnioskowanie. Analitycy Agencji dodatkowo oszacowali wartości RD.

**nie dotyczy ciężkich zdarzeń niepożądanych

Zaburzenia żołądkowe i zmniejszenie apetytu były przyczyną zaprzestania leczenia w badaniu Mowla 2016 zarówno w grupie DUL, jak i w grupie SER, dodatkowo w grupie pacjentów przyjmujących DUL jako powód utraty z badania podano również zawroty głowy, natomiast wśród chorych leczonych SER – zaburzenia seksualne.

Wyniki badania Martinez 2011 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie uzyskano istotne statystycznie różnice na niekorzyść DUL względem SER w zakresie częstości występowania zaparcie (3,5-krotnie większe ryzyko), utraty apetytu (ryzyko bezwzględne wyższe o 4 punkty procentowe), senności i

zmęczenia (ryzyko bezwzględne wyższe o 5 punktów procentowych). Jedynie dla częstości występowania zaparć wykazano istotność statystyczną wyniku dla parametru względnego i bezwzględnego.

Duloksetyna vs. fluoksetyna – Martinez 2011

Porównawcza ocena bezpieczeństwa stosowania DUL i FLU we wnioskowanej populacji była możliwa jedynie na podstawie badania Martinez 2011. Poza ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, przedstawione dane dotyczą zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $\geq 5\%$.

Tabela 31. Porównanie bezpieczeństwa DUL vs. FLU

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Obs. [tyg.]	DUL		FLU		RR/Peto OR (95% CI), wartość p*	RD (95% CI), wartość p*
			N	n (%)	N	n (%)		
Zaprzestanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Martinez 2011	12	372	22 (5,9%)	57	1 (1,8%)	3,37 (0,46; 24,53), p=0,230	0,04 (0,00; 0,08), p=0,050
Zdarzenia niepożądane ogółem	Martinez 2011**	12	372	277 (74,5%)	57	47 (82,5%)	0,9 (0,79; 1,03), p=0,135	-0,08 (-0,19; 0,03), p=0,148
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Martinez 2011	12	372	4 (1,08%)	57	1 (1,8%)	0,61 (0,07; 5,39), p=0,659	-0,01 (-0,04; 0,03), p=0,709
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Złamanie kości piszczelowej	Martinez 2011	12	372	1 (0,27%)	57	0 (0,0%)	3,17 (0,01; 1019,93), p=0,695	0,00 (-0,02; 0,03), p=0,831
Padaczka skroniowa	Martinez 2011	12	372	1 (0,27%)	57	0 (0,0%)	3,17 (0,01; 1019,93), p=0,695	0,00 (-0,02; 0,03), p=0,831
Myśli samobójcze	Martinez 2011	12	372	1 (0,27%)	57	0 (0,0%)	3,17 (0,01; 1019,93), p=0,695	0,00 (-0,02; 0,03), p=0,831
Kamica nerkowa	Martinez 2011	12	372	1 (0,27%)	57	0 (0,0%)	3,17 (0,01; 1019,93), p=0,695	0,00 (-0,02; 0,03), p=0,831
Udar mózgu	Martinez 2011	12	372	0 (0,0%)	57	1 (1,8%)	0 (0,00; 0,17), p=0,011	-0,02 (-0,06; 0,02), p=0,402
Pozostałe zdarzenia niepożądane								
Nudności	Martinez 2011	12	372	63 (16,9%)	57	8 (14,0%)	1,21 (0,61; 2,38), p=0,589	0,03 (-0,07; 0,13), p=0,561
Suchość w ustach	Martinez 2011	12	372	66 (17,7%)	57	11 (19,3%)	0,92 (0,52; 1,63), p=0,774	-0,02 (-0,13; 0,09), p=0,781
Zaparcie	Martinez 2011	12	372	33 (8,9%)	57	1 (1,8%)	5,06 (0,71; 36,25), p=0,107	0,07 (0,03; 0,12), p=0,002
Utrata apetytu	Martinez 2011	12	372	18 (4,8%)	57	4 (7,0%)	0,69 (0,24; 1,96), p=0,486	-0,02 (-0,09; 0,05), p=0,541
Zawroty głowy	Martinez 2011	12	372	23 (6,2%)	57	1 (1,8%)	3,52 (0,49; 25,59), p=0,213	0,04 (0,00; 0,09), p=0,039
Biegunka	Martinez 2011	12	372	36 (9,7%)	57	10 (17,5%)	0,55 (0,29; 1,05), p=0,07	-0,08 (-0,18; 0,02), p=0,135
Senność	Martinez 2011	12	372	27 (7,3%)	57	2 (3,5%)	2,07 (0,51; 8,46), p=0,312	0,04 (-0,02; 0,09), p=0,178
Zmęczenie	Martinez 2011	12	372	27 (7,3%)	57	2 (3,5%)	2,07 (0,51; 8,46), p=0,312	0,04 (-0,02; 0,09), p=0,178
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Martinez 2011	12	372	11 (3,0%)	57	1 (1,8%)	1,69 (0,22; 12,81), p=0,614	0,01 (-0,03; 0,05), p=0,537
Infekcje górnych dróg oddechowych	Martinez 2011	12	372	10 (2,7%)	57	2 (3,5%)	0,77 (0,17; 3,41), p=0,726	-0,01 (-0,06; 0,04), p=0,750

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Obs. [tyg.]	DUL		FLU		RR/Peto OR (95% CI), wartość p*	RD (95% CI), wartość p*
			N	n (%)	N	n (%)		
Artralgia	Martinez 2011	12	372	5 (1,3%)	57	3 (5,3%)	0,26 (0,06; 1,04), p=0,057	-0,04 (-0,1; 0,02), p=0,194
Ból pleców	Martinez 2011	12	372	10 (2,7%)	57	3 (5,3%)	0,51 (0,14; 1,8), p=0,296	-0,03 (-0,09; 0,03); p=0,402
Ból głowy	Martinez 2011	12	372	55 (14,8%)	57	8 (14,0%)	1,05 (0,53; 2,09), p=0,882	0,01 (-0,09; 0,1), p=0,880
Anorgazmia	Martinez 2011	12	372	4 (1,1%)	57	1 (1,8%)	0,61 (0,07; 5,39), p=0,659	-0,01 (-0,04; 0,03), p=0,709
Bezsenna	Martinez 2011	12	372	25 (6,7%)	57	8 (14,0%)	0,48 (0,23; 1,01), p=0,053	-0,07 (-0,17; 0,02), p=0,126
Nadmierne pocenie się	Martinez 2011	12	372	12 (3,2%)	57	3 (5,3%)	0,61 (0,18; 2,11), p=0,437	-0,02 (-0,08; 0,04), p=0,511

DUL – duloksetyna; FLU – fluoksetyna

*obliczenia własne analityków Agencji. Peto OR obliczano, gdy liczba zdarzeń w jednym z ramion wynosiła 0. Zidentyfikowano nieznaczne różnice w wartościach dolnych i górnych granic przedziałów ufności, niewpływające na wnioskowanie, poza punktem końcowym artralgia, w zakresie którego wnioskodawca uzyskał IS – wyniki na korzyść DUL – RR=0,26 (95% CI: 0,07; 0,96) oraz udar mózgu – wyniki wnioskodawcy w tym zakresie nie osiągnęły IS. Analitycy Agencji dodatkowo oszacowali wartości RD.

**nie dotyczy ciężkich zdarzeń niepożądanych

W badaniu Martinez 2011 nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Istotne statystycznie różnice na korzyść DUL uzyskano w przypadku udaru mózgu (ciężkie zdarzenie niepożądane). W grupie DUL natomiast istotnie statystycznie wyższe ryzyko zaobserwowano w zakresie zaparć (o 7 punktów procentowych) i zawrotów głowy (o 4 punkty procentowe). Dla żadnego ze zdarzeń niepożądanych wynik istotny statystycznie nie został potwierdzony jednocześnie miarą bezwzględną oraz względną.

4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia obrane przez wnioskodawcę.

4.2.1.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego przedstawiono poniżej.

Większość najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych miało łagodne lub umiarkowane nasilenie, zwykle występowało krótko po rozpoczęciu terapii i w większości przypadków ustępowało w miarę kontynuowania leczenia. Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należał: ból głowy, senność, nudności oraz suchość w jamie ustnej.

Tabela 32. Tabela zestawienie najczęściej występujących działań niepożądanych (bardzo często: $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Częstość występowania	Działanie niepożądane
Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia układu nerwowego (tj. ból głowy, senność); Zaburzenia żołądka i jelit (tj. nudności, suchość w jamie ustnej).
Często	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: (tj. zmniejszenie łaknienia); Zaburzenia psychiczne: (tj. bezsenność, pobudzenie, zmniejszenie libido, lęk, zaburzenia organizmu, nietypowe sny); Zaburzenia układu nerwowego: (tj. zawroty głowy, letarg, drżenie, parestezja); Zaburzenia oka: (tj. niewyraźne widzenie); Zaburzenia ucha i błędnaka: (tj. szumy w uszach*); Zaburzenia serca (tj. kołatanie serca);

Częstość występowania	Działanie niepożądane
	<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia naczyniowe: (tj. zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi**, nagłe zaczerwienienie twarzy); • Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (tj. ziewanie); • Zaburzenia żołądka i jelit: (tj. zaparcia, biegunka, ból brzucha, wymioty, niestrawność, wzdęcia) • Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (tj. zwiększona potliwość, wysypka); • Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: (tj. ból mięśniowo szkieletowy, kurcze mięśni), • Zaburzenia nerek i dróg moczowych: (tj. bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, częstomocz) • Zaburzenia układu rozrodczego i piersi (tj. zaburzenie erekcji, zaburzenie ejakulacji opóźniona ejakulacja); • Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (tj. upadki, zmęczenie) ; • Badania diagnostyczne (tj. zmniejszenie masy ciała).

*Drgawki i szumy w uszach zgłaszano także po zakończeniu leczenia,

**Niedociśnienie ortostatyczne oraz omdlenia zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia.

Przerwanie stosowania duloksetyny (zwłaszcza nagłe) często powoduje wystąpienie objawów odstawienia. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: zawroty głowy zaburzenia czucia, zaburzenia snu, zmęczenie, senność, pobudzenie, niepokój, nudności, wymioty, drżenie, bóle głowy, bóle mięśni, drażliwość, biegunka, nadmierna potliwość i zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędniaka. Zazwyczaj objawy te są łagodne lub umiarkowane, przemijające, jednak u niektórych pacjentów mogą być one ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. Z tego powodu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego kiedy kontynuacja leczenia duloksetyną nie jest już konieczna.

Jako przeciwwskazania do stosowania terapii, ChPL podaje nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ponadto przeciwwskazane jest:

- jednoczesne stosowanie produktu Depratal z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAOI),
- stosowanie duloksetyny w chorobie wątroby powodującej zaburzenia czynności wątroby,
- stosowanie duloksetyny w skojarzeniu z fluwoksaminą, cyprofloksacyną lub enokacyną (tj. silnymi inhibitorami CYP1A2), jednoczesne stosowanie tych produktów powoduje zwiększenie stężenia duloksetyny w osoczu,
- stosowanie duloksetyny przy ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min),
- rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Depratal u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ze względu na ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

W ChPL wymieniono następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- produkt leczniczy Depratal należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii w wywiadzie lub rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej i (lub) napadów padaczkowych;
- w związku ze stosowaniem duloksetyny zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic (mydriaza), dlatego należy zachować ostrożność zalecając produkt pacjentom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem;
- u niektórych pacjentów stosowanie duloksetyny powodowało zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i klinicznie istotne nadciśnienie tętnicze. Dlatego u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem i (lub) innymi chorobami serca zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i produktów leczniczych, które mogą powodować zaburzenia metabolizmu. U pacjentów, u których utrzymuje się wysokie ciśnienie tętnicze krwi podczas stosowania duloksetyny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie produktu leczniczego;
- u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny <30 ml/min) występowało zwiększone stężenie duloksetyny w osoczu;
- podczas stosowania duloksetyny może wystąpić zespół serotoninowy, zwłaszcza w przypadku stosowania innych leków serotoninerdycznych oraz leków, które mogą wpływać na neuroprzeżywalność serotoninerdyczne;
- podczas jednoczesnego stosowania leku Depratal z produktami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą częściej występować działania niepożądane;

- odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia. Pacjenci z tej grupy powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia. Leczenie pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka, powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza, głównie w początkowym etapie leczenia i po zmianie stosowanej dawki. Należy poinformować pacjentów (i ich opiekunów) o konieczności obserwowania i niezwłocznego zgłaszania do lekarza przypadków pogorszenia stanu klinicznego, wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych, lub niecodziennych zmian w zachowaniu;
- ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej;
- produktu leczniczego Depratal nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Jeżeli, ze względu na potrzebę kliniczną, zostanie podjęta decyzja o leczeniu, należy uważnie kontrolować czy u pacjenta nie występują objawy zachowań samobójczych;
- podczas stosowania leku Depratal zgłaszano występowanie objawów zaburzeń krzepnięcia, takich jak wybroczyny, plamica i krwawienie z przewodu pokarmowego. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki wpływające na czynność płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kwas acetylosalicylowy) oraz u pacjentów ze stwierdzoną skłonnością do krwawień;
- podczas stosowania produktu Depratal zgłaszano występowanie hiponatremii. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko hiponatremii, tj. u pacjentów w podeszłym wieku, z marskością wątroby, pacjentów odwodnionych lub przyjmujących leki moczopędne;
- należy zachować ostrożność w przypadku stosowania maksymalnej dawki u osób w podeszłym wieku;
- stosowanie duloksetyny wiąże się z ryzykiem wystąpienia akatyzi i niepokoju psychoruchowego.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania duloksetyny z:

- inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO),
- inhibitorami CYP1A2,
- produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy (OUN),
- substancjami działającymi na receptory serotoninerdyczne,
- lekami metabolizowanymi przez CYP2D6,
- przeciwzakrzepowymi i przeciwplatekowymi produktami leczniczymi.

Baza WHO

W analizie wnioskodawcy przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia duloksetyną, zgłoszone do bazy VigiBase. Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleźli dane na temat reakcji niepożądanych (dane zaktualizowane w stosunku do danych zawartych w analizie wnioskodawcy), które wystąpiły podczas leczenia duloksetyną (data wyszukiwania: 19 marca 2019 r.). Należy podkreślić, iż niniejsze zgłoszenia dotyczą substancji czynnej duloksetyna, a nie produktu leczniczego Depratal. Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (23 808) w tym przede wszystkim raportowano występowanie zespołu odstawienia (7 258/23 808, 30%) i zmęczenie (5 115/23 808, 21%). Ponadto odnotowano 23 807 reakcji niepożądanych związanych z zaburzeniami układu nerwowego, w tym najczęściej zawroty głowy (8 255/23 807, 35%) i ból głowy (6 009/23 807, 25%). Odnotowano również wiele zgłoszeń dotyczących zaburzeń psychicznych (22 647), w tym głównie bezsenność (5 790/22 647, 26%), lęk (5 000/22 647, 22%) oraz myśli samobójcze (4 104/22 647, 18%).

Baza ADRR

Po przeszukaniu bazy ADRR analitycy Agencji odnaleźli dane na temat reakcji niepożądanych dla substancji czynnej duloksetyna (data wyszukiwania: 19 marca 2019 r.). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń układu nerwowego (10 601), zaburzeń psychicznych (10 054) oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (8 752).

URPLW MiPB

Wnioskodawca odnalazł na stronie URPLW MiPB zalecenia związane z decyzją PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ogłoszoną 1 października 2018 r., dotyczące konieczności zawarcia w charakterystykach produktów leczniczych zawierających duloksetynę informacji dotyczącej ryzyka wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc (rzadko), eozynofilowego zapalenia płuc (rzadko) oraz uwzględnienia

w ulotkach dla pacjentów dla produktów leczniczych zawierających duloksetynę możliwych działań niepożądanych: kaszlu, świstów oddechowych, duszności z jednoczesną gorączką (lub bez) (częstość występowania – rzadko). Termin wprowadzenia zmiany minął 1 grudnia 2018 roku. W najnowszej wersji ChPL nie udało się odnaleźć informacji na temat ww. reakcji niepożądanych (data odcięcia 19.03.2018 r.).

W analizie wnioskodawca przedłożył również informację z 2013 roku dotyczącą tego, iż duloksetyna nie jest zalecana w pierwszej linii leczenia depresji u kobiet karmiących.

FDA

Na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) wnioskodawca odnalazł informację dotyczącą potencjalnego ryzyka wystąpienia reakcji na lek z eozenofilią i objawami ogólnoustrojowymi podczas stosowania substancji czynnej duloksetyna.

Dodatkowo wnioskodawca zawarł w analizie informacje z ulotki dla pacjenta opracowanej przez FDA, wskazujące na to, że do najczęstszych ($\geq 5\%$ i występujących co najmniej dwukrotnie częściej niż w grupie placebo) zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas stosowania duloksetyny zaliczono: nudności, suchość w ustach, senność, zaparcia, spadek apetytu i nadmierną potliwość.

Wnioskodawca odnalazł również na stronie FDA dwa raporty z 2007 roku, dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cymbalta (duloksetyna). W jednym z raportów opisano przypadki otwarcia przez pacjentów kapsułek dojelitowych produktu leczniczego Cymbalta, w celu przyjęcia mniejszej dawki leku. Skutkowały one pieczeniem przełyku oraz innymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, a także podniesieniem ciśnienia krwi i wystąpieniem zespołu serotoninowego u niektórych chorych. W drugim raporcie opisano ryzyko wystąpienia krwawień podczas stosowania duloksetyny i wenlafaksyny (obecna ChPL Depratal uwzględnia powyższe informacje).

Analitycy Agencji nie odnaleźli więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Depratal oraz substancji czynnej duloksetyna.

EMA

Wnioskodawca odnalazł raport EPAR dotyczący Duloxetine Mylan (duloksetyna), który zawiera informacje o zdarzeniach niepożądanych, występujących podczas stosowania duloksetyny. Zdarzenia obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10 to: nudności, ból głowy, suchość w ustach, senność i zawroty głowy. Większość z działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, występowały one na początku leczenia i zmniejszały swoje nasilenie podczas dalszego leczenia.

Ponadto w analizie klinicznej wnioskodawcy opisano raport EPAR dotyczący produktu leczniczego Cymbalta (duloksetyna). Do najważniejszych zagrożeń związanych ze stosowaniem duloksetyny EMA zakwalifikowała: zaburzenia funkcjonowania wątroby, myśli lub próby samobójcze, hiperglikemię, zespół Stevensa-Johnsona oraz krwawienia z przewodu pokarmowego (żołądka i jelit). Inne potencjalne zagrożenia, jakie towarzyszą stosowaniu duloksetyny obejmują: zaburzenia funkcji nerek oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe (szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych).

Analitycy Agencji nie odnaleźli więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Depratal na stronie EMA.

4.3. Komentarz Agencji

Według zaleceń EMA, ocenę skuteczności leków stosowanych w depresji powinno opierać się o zwalidowane skale oceny nasilenia objawów takie jak HAMD-17 czy MADRS. Za szczególnie ważną uznaje się ocenę wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby. Badania włączone do przeglądu wnioskodawcy pozwoliły na ocenę porównawczą duloksetyny i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z ciężkim nasileniem dużych zaburzeń depresyjnych przez okres od 6 do 12 tygodni, pod względem wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako 50% redukcja wyniku w skali HAMD oraz remisji definiowanej jako wynik w skali HAMD ≤ 7 .

Duloksetyna vs. wenlafaksyna

Wyniki otwartego, randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonych zgodnie z weryfikacją analityków Agencji w populacji o najbardziej zbliżonej charakterystyce względem populacji wnioskowanej (Badyal 2006) wykazały brak istotnych statystycznie różnic w ocenie porównawczej skuteczności między duloksetyną i komparatorem głównym – wenlafaksyną w zakresie prawdopodobieństwa remisji czy różnicy w nasileniu

objawów choroby. Wyniki trzech badań dodatkowych (Patel 2011 i Perahia 2008 – publikacja opisująca wyniki dwóch badań), przeprowadzonych w szerszej populacji są spójne z wynikami badania Badyal 2006 w zakresie częstości odpowiedzi i remisji wg skali HAMD-17.

Porównawcza ocena bezpieczeństwa duloksetyny i wenlafaksyny przeprowadzona w obrębie populacji o charakterystyce najbardziej zbliżonej do wnioskowanej (badanie Badyal 2006) wykazała istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia wymiotów wśród pacjentów stosujących duloksetynę (Peto OR=9,71; 95% CI: 1,2; 78,42; p=0,033). Dane z badań dodatkowych wskazują na istotne statystycznie różnice na niekorzyść duloksetyny w zakresie utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=1,58; 95% CI: 1,04; 2,42), występowania nudności, obniżonego apetytu, biegunki i ziewania (brak dokładnych danych, ziewanie RR=2,04; 95% CI: 1,02; 4,09). Zidentyfikowano również istotnie statystycznie mniejszy wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi u chorych stosujących duloksetynę (brak dokładnych danych). Porównanie częstości zdarzeń niepożądanych w okresie redukcji dawki leków (możliwość pojawienia się efektu odstawiennego) wykazało istotnie statystycznie niższą częstość bezsenności, wymiotów oraz zmęczenia (brak dokładnych danych) w grupie duloksetyny niż w grupie wenlafaksyny.

Komparatorami dodatkowymi w niniejszej analizie były leki z grupy SSRI: paroksetyna, sertralina i fluoksetyna. W niniejszej AWA, podobnie jak w przypadku wenlafaksyny, przedstawiono wyniki tylko tych badań pierwotnych porównujących duloksetynę z ww. interwencjami, które przeprowadzono w populacji o charakterystyce odpowiadającej wnioskowanej.

Duloksetyna vs. paroksetyna

Wyniki randomizowanego badania Wang 2015, porównującego duloksetynę w dawce 60 mg/dobę z paroksetyną 20 mg/dobę wykazały brak istotnie statystycznych różnic między tymi lekami w zakresie częstości występowania remisji i odpowiedzi na leczenie oraz redukcji nasilenia objawów depresji, co potwierdzają również wyniki badania Lee 2007, przeprowadzonego w szerszej populacji. W badaniu Goldstein 2004, również przeprowadzonym w populacji szerszej niż wnioskowana, uzyskano istotnie statystycznie wyższą częstość remisji wśród chorych stosujących duloksetynę 80 mg/dobę względem pacjentów leczonych paroksetyną 20 mg/dobę (brak dokładnych danych), co nie zostało jednak potwierdzone w dwóch innych badaniach porównujących duloksetynę i paroksetynę w tych dawkach (Detke 2004 i Perahia 2006) oraz metaanalizie badań Detke 2004 i Perahia 2006. Różnice w częstości występowania odpowiedzi na leczenie w przypadku porównania duloksetyny 80 mg/dobę i paroksetyny 20 mg/dobę były nieistotne statystycznie. W przypadku duloksetyny w dawce 120 mg/dobę nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do paroksetyny 20 mg/dobę w zakresie częstości odpowiedzi na leczenie i remisji w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni, jednak w przedłużonej 6-miesięcznej fazie uzyskano istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie w grupie duloksetyny 120 mg/dobę względem chorych stosujących paroksetynę (RR=0,88; 95% CI: 0,78; 0,96).

Porównawcza analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie randomizowanych badań Wang 2015 i Martinez 2011 (DUL 60-120 mg/dobę vs PAR 20-50 mg/dobę) wykazała istotnie statystycznie niższą częstość hiponatremii (Peto OR=0,04; 95% CI: 0,00; 0,99) oraz ponad 6-krotnie niższe ryzyko braku orgazmu wśród chorych stosujących duloksetynę względem pacjentów przyjmujących paroksetynę. Natomiast w grupie ocenianej interwencji istotnie statystycznie częściej występowała utrata apetytu (ryzyko bezwzględne wyższe o 5 punktów procentowych). W przeciwieństwie do badania Martinez 2011 w badaniu Lee 2007 uzyskano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść duloksetyny 60 mg/dobę w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (Peto OR=7,55; 95% CI: 1,06; 53,91), która została potwierdzona w metaanalizie badań Lee 2007 i Wang 2015 przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Należy zauważyć, że wg publikacji Lee 2007 badacze uznali te zdarzenia za niezwiązane z leczeniem, dwa z nich jednak dotyczyły próby samobójczej. Podobnie w przypadku nudności, dla których nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami w badaniach Wang 2015 i Martinez 2011, w badaniu Lee 2007 i w metaanalizie badań Lee 2007 i Wang 2015 odnotowano odpowiednio o 50% i 38% wyższe ryzyko wystąpienia nudności w grupie duloksetyny 60 mg/dobę. Ponadto w badaniu Lee 2007 w grupie duloksetyny 60 mg/dobę ponad 2-krotnie częściej raportowano wystąpienie palpacji oraz 8-krotnie częściej nieprawidłowe obniżenie poziomu potasu, wyniki te również osiągnęły istotność statystyczną. W badaniu Goldstein 2004 natomiast odnotowano istotnie statystycznie ok. 2,5-krotnie wyższą częstość występowania bezsenności w grupie duloksetyny 80 mg/dobę. Stosowanie duloksetyny w dawce 80 mg/dobę i 120 mg/dobę wiązało się z istotnym statystycznie przyspieszeniem pulsu (80 mg/dobę – badanie Perahia 2006, 120 mg/dobę – badanie Detke 2004) i skróceniem odcinka QT (Detke 2004), potwierdzonymi w metaanalizie badań Perahia 2006 i Detke 2004.

Duloksetyna vs. sertralina

Analiza skuteczności duloksetyny dawkowanej w zakresie 20-60 mg/dobę w porównaniu do sertraliny 50-200 mg/dobę przeprowadzona w populacji o charakterystyce zbliżonej do wnioskowanego wskazania (badanie Mowla 2016) wykazała brak istotnych statystycznie różnic w ogólnej ocenie nasilenia objawów depresji w skali HAMD. W badaniu nie oceniano prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie czy remisji. W AKL wnioskodawcy oprócz badania Mowla 2016, analizowano również wyniki dwóch badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z depresją poudarową, dla której nie wykazano związku z wnioskowanym wskazaniem, dlatego też analitycy Agencji zdecydowali o pominięciu ich wyników w niniejszej AWA.

Analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania duloksetyny w porównaniu do terapii sertralina na podstawie badań Mowla 2016 i Martinez 2011 (DUL 60-120 mg/dobę vs. 50-200 mg/dobę) wykazała brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Uzyskano jednak istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej interwencji w zakresie częstości występowania zapań (3,5-krotnie większe ryzyko), utraty apetytu (ryzyko bezwzględne wyższe o 4 punkty procentowe), senności i zmęczenia (ryzyko bezwzględne wyższe o 5 punktów procentowych).

Duloksetyna vs. fluoksetyna

W przypadku fluoksetyny, analitycy Agencji stwierdzili, że żadne z badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy nie spełnia kryteriów zgodności z ocenianą populacją – fluoksetyna była jednak jednym z SSRI, których skuteczność i bezpieczeństwo porównywano w badaniu Martinez 2011, którego wyniki przedstawiono w niniejszej AWA. Wnioskodawca włączył natomiast dwa randomizowane badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo duloksetyny i fluoksetyny w szerszej populacji niż wnioskowana: Sah 2010 (DUL 40-60 mg/dobę vs. FLU 20-60 mg/dobę) i Goldstein 2002 (DUL 40-120 mg/dobę vs. FLU 20 mg/dobę).

W badaniu Sah 2010 szansa uzyskania remisji choroby, definiowanej jako wynik ≤ 7 w skali HAMD-24 była istotnie statystycznie wyższa w grupie chorych przyjmujących duloksetynę 40-60 mg/dobę w porównaniu do pacjentów stosujących fluoksetynę (Peto OR=10,11, 95% CI: 2,48; 41,23). Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie nawrotu depresji (definiowanego jako epizod dużej depresji w okresie 6 mies. po uzyskaniu odpowiedzi lub remisji), przy czym należy zauważyć, że okres trwania badania wynosił 16 tygodni, ponadto w badaniu tym nie oceniano odpowiedzi na leczenie. W badaniu Goldstein 2002 nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami w prawdopodobieństwie wystąpienia odpowiedzi na leczenie, natomiast w przypadku remisji podobnie jak w badaniu Sah 2010 otrzymano wynik istotny statystycznie, wskazujący na wyższe o 85% prawdopodobieństwo remisji w grupie duloksetyny 40-120 mg/dobę wg metody MMRM (RR=1,85; 95% CI: 1,11; 3,34) – wg analizy LOCF (ang. last observation carried forward) wynik w zakresie porównania częstości remisji nie był istotny statystycznie.

W badaniu Martinez 2011 (DUL 60-120 mg/dobę vs. 20-80 mg/dobę) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między duloksetyną i fluoksetyną w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść duloksetyny w przypadku udaru mózgu. Natomiast stosowanie duloksetyny wiązało się z istotnie statystycznie wyższym bezwzględnym ryzykiem zapań (o 7 punktów procentowych) i zawrotów głowy (o 4 punkty procentowe). W badaniu Goldstein 2002 nie podano informacji o istotnych statystycznie różnicach między duloksetyną i fluoksetyną w zakresie bezpieczeństwa. Sposób prezentacji wyników dotyczących bezpieczeństwa w badaniu Sah 2010 nie pozwolił na przeprowadzenie oceny istotności statystycznej różnic między grupami, jednak autorzy publikacji wskazali, że duloksetyna charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa niż fluoksetyna.

Duloksetyna vs. SSRI

W badaniu Martinez 2011 porównywano skuteczność duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę względem leków z grupy SSRI: fluoksetyny (20-80 mg/dobę), paroksetyny (20-50 mg/dobę), sertraliny (50-200 mg/dobę) i citalopramu (20-40 mg/dobę). Uzyskano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia remisji depresji wg skali HAMD-17 w przypadku pacjentów stosujących duloksetynę względem chorych leczonych SSRI (brak dokładnych danych). Analiza post hoc przeprowadzona w podgrupie pacjentów z wynikiem w skali HAMD-17 ≥ 25 na początku badania wykazała brak istotnych statystycznie różnic między grupami pod względem wystąpienia remisji. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie wyższe w grupie duloksetyny względem chorych stosujących SSRI (brak dokładnych danych). Istotności statystycznej nie uzyskały natomiast wyniki porównujące prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi i remisji zdefiniowanej wg wyników innej skali oceniającej nasilenie objawów depresji – QIDS-SR.

Analitycy Agencji przeanalizowali wyniki przeglądów systematycznych włączonych do analizy wnioskodawcy. Wszystkie opracowania dotyczyły populacji szerszej (np. duża depresja bez względu na nasilenie) lub innej niż

wnioskowana (np. pacjenci po udarze, pacjenci z zaburzeniami depresyjnymi w podeszłym wieku), część z nich obejmowała jedynie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa duloksetyny względem placebo, z tego względu nie przedstawiano ich wyników w niniejszej AWA. Na ich podstawie można jednak wnioskować o zbliżonej skuteczności duloksetyny i wenlafaksyny, paroksetyny, sertraliny oraz fluoksetyny. Jednakże nieliczne wyniki świadczą o niższej skuteczności duloksetyny w porównaniu do wenlafaksyny w odniesieniu do prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie oraz przewagi duloksetyny względem fluoksetyny w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji depresji, w tym:

- istotnie statystycznie niższą szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie duloksetyną w porównaniu do wenlafaksyny stwierdzono w metaanalizie sieciowej Cipriani 2009 (OR=0,77; 95% CI: 0,60;0,99) przeprowadzonej w ramach populacji dorosłych pacjentów z jednobiegunowymi, dużymi zaburzeniami depresyjnymi (ocena jakości przeglądu w skali AMSTAR: 7/11) oraz w metaanalizie sieciowej Khoo 2015 (dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, wysoka jakość przeglądu – AMSTAR 11/11; OR=1,27; 95% CI: 1,02; 1,58 – wynik na korzyść wenlafaksyny).

W żadnej z opisanych w AKL wnioskodawcy metaanaliz badań bezpośrednio porównujących duloksetynę i wenlafaksynę nie uzyskano jednak istotnych statystycznie różnic dotyczących występowania odpowiedzi na leczenie.

- wyniki świadczące o większej skuteczności duloksetyny w porównaniu do fluoksetyny zostały potwierdzone w trzech opracowaniach wtórnych, w tym jednym z najnowszych przeglądów – Cipriani 2018 (wysoka jakość, 11/11 w skali AMSTAR), w którym przeprowadzona metaanaliza sieciowa wykazała o 20% wyższą szansę uzyskania zarówno odpowiedzi, jak i remisji wśród chorych stosujących duloksetynę względem chorych przyjmujących fluoksetynę (dla obu punktów końcowych OR wyniósł 1,21; 95% CrI: 1,06; 1,39).

Jednocześnie opisana w tej samej publikacji metaanaliza badań typu *head-to-head* nie wykazała istotnych statystycznie różnic między duloksetyną i fluoksetyną w tym zakresie, co natomiast osiągnięto w przeglądzie niższej jakości (ocena w skali AMSTAR 7/11) Ramsberg 2012 dotyczącym dorosłych pacjentów z jednobiegunowymi zaburzeniami depresyjnymi o umiarkowanym lub dużym nasileniu (FLU vs. DUL OR=0,793; 95% CrI: 0,660; 0,949).

Warto jednak nadmienić, że wyniki części przeglądów wskazywały brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności ocenianej interwencji i wenlafaksyny oraz fluoksetyny.

W ramach przeglądów systematycznych porównujących skuteczność duloksetyny i leków z grupy SSRI łącznie zaobserwowano wyższą skuteczność duloksetyny w zakresie remisji choroby wśród chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (Bradley 2013, 8/11 w skali AMSTAR) – w szerszej populacji pacjentów (dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, Schueler 2011 – 9/11 w skali AMSTAR) nie zidentyfikowano istotnej statystycznie różnicy w tym zakresie.

W zakresie bezpieczeństwa, przeglądy systematyczne, których wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy wskazywały na zwiększone ryzyko wycofania z badań z powodu działań/zdarzeń niepożądanych wśród chorych stosujących duloksetynę w porównaniu do pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI czy wenlafaksynę. Przeglądy systematyczne, których wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w ramach przeglądu opracowań wtórnych dotyczących bezpieczeństwa nie zawierały wyników bezpośrednich porównań ocenianej interwencji i komparatorów, w związku z czym zrezygnowano z ich przedstawiania.

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

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Depratal (duloksetyna) w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3).

Technika analityczna

- analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

- Depratal (duloksetyna),
- wenlafaksyna (SNRI) – komparator podstawowy,
- sertralina, paroksetyna i fluoksetyna (SSRI) – komparatory dodatkowe.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont czasowy wynoszący ok. 9 miesięcy (39 tygodni). Przyjęty horyzont czasowy miał odpowiadać w przybliżeniu średniemu okresowi stosowania porównywanych interwencji. W ramach analizy wrażliwości testowane inne długości horyzontu czasowego.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu przygotowanego w programie Microsoft Office Excel. W modelu uwzględniono tylko jeden stan choroby (stan ciężkiego nasilenia choroby). W modelu uwzględniono wyłącznie koszty ocenianego leku i technologii opcjonalnych.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Założono brak różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy interwencją a komparatorami.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawca uwzględnił następujące koszty:

- wnioskowanego leku (w ramach analizy podstawowej założono, że lek Depratal będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 187.0),
- technologii opcjonalnych:
 - komparator podstawowy: leki refundowane zawierające wenlafaksynę;
 - komparatory dodatkowe: leki refundowane zawierające sertralinę, paroksetynę lub fluoksetynę.

Dawkowanie leków w analizie podstawowej oparto na danych z ChPL oraz DDD WHO ich substancji czynnych dodatkowo uwzględniając okres miareczkowania dawki na początku leczenia (jeśli dawka początkowa leku

różniła się od dawki DDD, uwzględniono stopniową zmianę co 2 tygodnie) i zmniejszania dawki pod koniec terapii (stopniowa zmiana dawki co 1 tydzień). Schemat dawkowania uwzględniony w analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej. Uwzględniono 100% adhezję do zalecanego schematu dawkowania. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne dawkowanie leków.

Tabela 33. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Parametr	Duloksetyna	Wenlafaksyna	Sertralina	Paroksetyna	Fluoksetyna
Dawka początkowa	60,0 mg/d	75,0 mg/d	50,0 mg/d	20,0 mg/d	20,0 mg/d
Maksymalna dawka	120,0 mg/d	375,0 mg/d	200,0 mg/d	50,0 mg/d	60,0 mg/d
Zmiana dawki przy stopniowym jej wzroście	30,0 mg	37,5 mg lub mniej	50,0 mg	10,0 mg	10,0 mg
Dawka leczenia podtrzymującego	60,0 mg/d	100 mg/d	50,0 mg/d	20,0 mg/d	20,0 mg/d
Zmiana dawki przy stopniowym odstawianiu leku	30,0 mg	37,5 mg	50,0 mg	10,0 mg	10,0 mg

Koszty interwencji obliczono na podstawie wnioskowanych cen dla poszczególnych opakowań leku Depratal. Założono przy tym, że refundacja produktu Depratal w ramach istniejącej grupy limitowej 187.0 „Leki przeciwdepresyjne - inne” nie będzie miała istotnego wpływu na zmianę limitu finansowania w tej grupie (brak zmiany limitu finansowania). Zgodnie z Ustawą o refundacji przyjęto 30% odpłatność pacjenta. Kalkulację cen dla wnioskowanej technologii przedstawiono w tabeli poniżej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentów podziału ryzyka.

Tabela 34. Ceny i limity poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii – analizę podstawowa (włączenie do grupy 187.0)

Produkt	Liczba DDD	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania *	Odpłatność pacjenta**
Depratal, 28 tabl., 30 mg	14					
Depratal, 28 tabl., 60 mg	28					
Depratal, 56 tabl., 30 mg	28					
Depratal, 56 tabl., 60 mg	56					

* założono, że limit w grupie będzie nadal wyznaczał produkt Oriven 75 mg x 28 tabl.

** z pominięciem pacjentów w wieku ≥ 75 lat

W ramach analizy podstawowej założono wpisanie wnioskowanej technologii do części D wykazu produktów refundowanych (bezpłatne stosowanie wśród pacjentów w wieku 75 lat i starszych). Odsetek pacjentów stosujących interwencję oraz technologie alternatywne w ramach listy D oszacowano na 15,0% na podstawie odsetka opakowań leków duloksetyny nier refundowanej stosowanych przez pacjentów w wieku ≥ 75 lat wśród wszystkich stosowanych opakowań tych preparatów (wartość tożsama z odsetkiem recept nier refundowanej duloksetyny przepisywanych pacjentom wieku ≥ 75 lat spośród wszystkich przepisywanych recept tych preparatów). Odsetek ten testowano w ramach analizy wrażliwości. Informacje na temat struktury wieku chorych korzystających z ocenianych technologii określono przy użyciu danych z [redacted] (dane wnioskodawcy).

Średni koszt terapii produktem Depratal za DDD substancji czynnej (przy uwzględnieniu wpisania jej do części D wykazu i udziału pacjentów w wieku ≥ 75 lat wynoszącego 15%) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Koszt za DDD wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu dodatnia leku Depratal do wykazu D – analiza podstawowa (DDD = 60 mg)

Prezentacja leku	Koszt dla NFZ [zł]	Koszt dla pacjenta [zł]
Depratal, 28 tabl., 30 mg		
Depratal, 28 tabl., 60 mg		
Depratal, 56 tabl., 30 mg		
Depratal, 56 tabl., 60 mg		
Średni koszt ważony zakładanym udziałem w sprzedaży poszczególnych opakowań*		

*założono następujące udziały poszczególnych opakowań w sprzedaży: [redacted]

Średni koszt komparatorów obliczano przyjmując ceny wg Obwieszczenia MZ z dn. 27 grudnia 2018 r. oraz udział poszczególnych opakowań leków w rynku wg danych DGL za okres styczeń-październik 2018 r. Ponadto uwzględniono, iż leki te wpisane są do wykazu D (leki bezpłatne dla pacjentów w wieku ≥ 75 lat; zakładany udział pacjentów w wieku ≥ 75 lat stosujących analizowane leki 15%). Koszty uwzględnione w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej. W ramach analizy wrażliwości testowany średni koszt komparatorów ważony udziałem w refundacji za rok 2017 oraz minimalny i maksymalny koszt za 1 mg danej substancji czynnej.

Tabela 36. Średni koszt za DDD technologii opcjonalnych ważony udziałem w refundacji za okres styczeń-październik 2018 r.

Substancja czynna	Wartość DDD [mg]	Koszt dla NFZ [zł]	Koszt dla pacjenta [zł]
Venlafaxinum	100	0,64	0,35
Fluoxetinum	20	0,38	0,32
Paroksetinum	20	0,20	0,13
Sertralinum	50	0,28	0,12

Dyskontowanie

W analizie uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytycznymi HTA. Dyskontowanie zastosowano w ramach wariantów analizy zakładających horyzont czasowy dłuższy od 1 roku. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i efektów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Duloksetyna (Depratal)	Wenlafaksyna	Sertralina	Paroksetyna	Fluoksetyna
Perspektywa płatnika publicznego					
Koszt leczenia [zł]					
Koszt inkrementalny [zł]					
Perspektywa wspólna					
Koszt leczenia [zł]					
Koszt inkrementalny [zł]					

Koszt 9-miesięcznej terapii produktem leczniczym Depratal w porównaniu z komparatorem podstawowym (wenlafaksyną) jest [] z perspektywy NFZ o [], a z perspektywy wspólnej o [].

W porównaniu z komparatorami dodatkowymi (sertralina, paroksetyna, fluoksetyna) terapia lekiem Depratal była [] zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej. Oszacowane koszty inkrementalne były [] niż odnotowane dla porównania z wenlafaksyną, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna dołączona do wniosku refundacyjnego przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, cenę progową szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero, co jest zgodne z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych.

Ponadto wnioskodawca podkreślił, że w przypadku włączenia leku Depratal do grupy limitowej 187.0 koszt wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego nie będzie zależał od ceny zbytu netto, jeżeli ta cena będzie wyższa od ceny leku wyznaczającego limit skorygowanej o różnice w liczbie DDD. Aktualnie w grupie limitowej 187.0 podstawą limitu jest lek Oriven 75 mg x 28 tabl. (wenlafaksyna), a koszt dla NFZ za

DDD podstawy limitu wynosi ok. 0,594 zł. Tym samym żadna cena zbytu netto wyższa od [] dla opakowania zawierającego 14 DDD, [] dla opakowania zawierającego 28 DDD i [] dla opakowania zawierającego 56 DDD nie pozwoli na określenie kryterium progowego (np. takiego samego kosztu całkowitego porównywanych interwencji). Ze względu na powyższe w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono estymację przedziałową progowej ceny zbytu netto wskazując dolną granicę określonego przedziału, tj. [] PLN za opakowania zawierające 14 DDD duloksetyny, [] PLN za opakowania zawierające 28 DDD duloksetyny i [] PLN za opakowania zawierające 56 DDD duloksetyny.

W ramach analizy podstawowej oszacowane ceny progowe dla porównania ze wszystkimi komparatorami były [] od proponowanych cen zbytu netto zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Oszacowane ceny progowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Analiza podstawowa – cena progowa (cena zbytu netto)

Prezentacja leku	Wenlafaksyna	Sertralina	Paroksetyna	Fluoksetyna
Progowa cena zbytu netto z perspektywy płatnika publicznego [zł]				
Depratal, 28 tabl., 30 mg, 14 DDD	[]	[]	[]	[]
Depratal, 28 tabl., 60 mg, 28 DDD	[]	[]	[]	[]
Depratal, 56 tabl., 30 mg, 28 DDD	[]	[]	[]	[]
Depratal, 56 tabl., 60 mg, 56 DDD	[]	[]	[]	[]
Progowa cena zbytu netto z perspektywy wspólnej [zł]				
Depratal, 28 tabl., 30 mg, 14 DDD	[]	[]	[]	[]
Depratal, 28 tabl., 60 mg, 28 DDD	[]	[]	[]	[]
Depratal, 56 tabl., 30 mg, 28 DDD	[]	[]	[]	[]
Depratal, 56 tabl., 60 mg, 56 DDD	[]	[]	[]	[]

W związku z wynikami AKL, które nie dowodzą wyższości leku Depratal nad komparatorem głównym (wenlafaksyną) w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wartości ceny zbytu netto, przy których koszt stosowania leku Depratal nie jest wyższy od kosztu komparatora głównego o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (produktu leczniczego wenlafaksyny o najniższym koszcie stosowania) przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowane ceny zbytu netto są [] od wnioskowanych cen prezentacji leku Depratal.

Tabela 39. Cena zbytu netto zgodna z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Depratal, 28 tabl., 30 mg	[]	[]
Depratal, 28 tabl., 60 mg	[]	[]
Depratal, 56 tabl., 30 mg	[]	[]
Depratal, 56 tabl., 60 mg	[]	[]

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla 38 scenariuszy. W ramach analizy wrażliwości testowano: inne długości horyzontu czasowego; umieszczenie leku Depratal w osobnej grupie limitowej wraz z różnymi wariantami dotyczącymi podstawy limitu w grupie; sprzedaż pojedynczych opakowań refundowanego produktu Depratal, bądź wyłącznie opakowań 30 mg x 28 tabl. i 30 mg x 56 tabl. lub wyłącznie opakowań 60 mg x 28 tabl., 60 mg x 56 tabl.; różne odsetki pacjentów w wieku ≥ 75 lat korzystających z analizowanych leków, brak umieszczenia leku Depratal w wykazie D; różny koszt komparatorów; różne dawki komparatorów; zmiany w miareczkowaniu i stopniowym odstawieniu leków.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla najbardziej prawdopodobnych zdaniem analityków Agencji wariantów analizy wrażliwości oraz dla wariantów dotyczących testowania długości horyzontu czasowego. Pogrubieniem zaznaczono skrajne wartości kosztów inkrementalnych. Szczegółowe wyniki można odnaleźć w rozdz. 4.2. AE wnioskodawcy.

Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – koszty inkrementalne (perspektywa płatnika publicznego)

Wariant	Perspektywa NFZ [zł]			
	Wenlafaksyna	Sertralina	Paroksetyna	Fluoksetyna
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████
Horyzont czasowy, 26 tygodni	██████	██████	██████	██████
Horyzont czasowy, 104 tygodnie	██████	██████	██████	██████
Odsetek chorych w wieku 75 lat i starszych (lista "S"), ██████	██████	██████	██████	██████
Odsetek chorych w wieku 75 lat i starszych (lista "S"), ██████	██████	██████	██████	██████
Brak wnioskowanej technologii na liście "S"	██████	██████	██████	██████
Dawka podtrzymująca wenlafaksyny, 150 mg/g (jak w badaniach wykazujących non-inferiority z 60 mg/d duloksetyny)	██████	██████	██████	██████
Maksymalna dawka podtrzymująca, dla wszystkich leków	██████	██████	██████	██████
Horyzont czasowy wynoszący 52 tygodnie, z miareczkowaniem dawki i jej odstawieniem	██████	██████	██████	██████
Horyzont czasowy wynoszący 52 tygodnie, bez miareczkowania dawki i jej odstawiania	██████	██████	██████	██████

Z przedstawionych powyżej danych wynika, iż w porównaniu z wenlafaksyną stosowanie leku Depratal u jednego pacjenta przez okres ok. 9 miesięcy przyniesie ████████ (zmiana wnioskowania względem wariantu podstawowego) z perspektywy NFZ na poziomie ████████ w przypadku nieumieszczenia wnioskowanej interwencji w wykazie D oraz na poziomie ████████ w przypadku gdyby wszyscy pacjenci stosowali maksymalne dawki podtrzymujące leków.

W analizie ekonomicznej wnioskodawca ponadto wykazał, iż stosowanie wnioskowanej interwencji było ████████ z perspektywy płatnika publicznego od stosowania komparatorów w przypadku uwzględnienia maksymalnych dawek podtrzymujących komparatorów przy dawce duloksetyny na poziomie 60 mg oraz od stosowania sertaliny i fluoksetyny w przypadku uwzględnienia maksymalnego kosztu komparatorów przy średnim koszcie duloksetyny (scenariusze skrajne, mało realne).

Pozostałe warianty analizy wrażliwości (34 z 38 wariantów) wskazują na to, iż koszt stosowania leku Depratal w przypadku objęcia go refundacją dla płatnika publicznego będzie ████████ od kosztu stosowania komparatorów. Tym samym znaczna większość wariantów analizy wrażliwości potwierdza wnioski z analizy podstawowej. Wraz ze wzrostem długości horyzontu czasowego oraz odsetka pacjentów w wieku ≥75 lat korzystających z analizowanych leków różnica w kosztach ████████ leku Depratal.

Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – koszty inkrementalne (perspektywa wspólna)

Wariant	Perspektywa wspólna [zł]			
	Wenlafaksyna	Sertralina	Paroksetyna	Fluoksetyna
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████
Horyzont czasowy, 26 tygodni	██████	██████	██████	██████
Horyzont czasowy, 104 tygodnie	██████	██████	██████	██████
Odsetek chorych w wieku 75 lat i starszych (lista "S"), ██████	██████	██████	██████	██████
Odsetek chorych w wieku 75 lat i starszych (lista "S"), ██████	██████	██████	██████	██████
Brak wnioskowanej technologii na liście "S"	██████	██████	██████	██████
Dawka podtrzymująca wenlafaksyny, 150 mg/g (jak w badaniach wykazujących non-inferiority z 60 mg/d duloksetyny)	██████	██████	██████	██████
Maksymalna dawka podtrzymująca, dla wszystkich leków	██████	██████	██████	██████
Horyzont czasowy wynoszący 52 tygodnie, z miareczkowaniem dawki i jej odstawieniem	██████	██████	██████	██████

Wariant	Perspektywa wspólna [zł]			
	Wenlafaksyna	Sertralina	Paroksetyna	Fluoksetyna
Horyzont czasowy wynoszący 52 tygodnie, bez miareczkowania dawki i jej odstawiania	██████	██████	██████	██████

W analizie ekonomicznej wnioskodawca wykazał, iż z perspektywy płatnika publicznego stosowanie leku Depratal będzie ██████ od sertraliny i fluoksetyny w przypadku uwzględnienia maksymalnego kosztu komparatorów (scenariusz skrajny, mało realny).

Pozostałe warianty analizy wrażliwości (37 z 38 wariantów) wskazują na to, iż koszt stosowania leku Depratal w przypadku objęcia go refundacją będzie ██████ z perspektywy wspólnej od kosztu stosowania komparatorów. Tym samym znaczna większość wariantów analizy wrażliwości potwierdza wnioski z analizy podstawowej. Wraz ze wzrostem długości horyzontu czasowego różnica w kosztach ██████ leku Depratal.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populacja wnioskowana obejmuje pacjentów z ciężkim nasileniem dużych zaburzeń depresyjnych. Jednakże biorąc pod uwagę opinie ekspertów przyjęte w ramach scenariusza podstawowego dawkowanie analizowanych leków może nie odzwierciedlać dawek leków stosowanych u pacjentów z ciężkim nasileniem depresji.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Jako technikę analityczną wybrano CMA, ze względu na brak wykazanych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy wnioskowaną technologią i przyjętymi komparatorami w analizie klinicznej wnioskodawcy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT wyniki oszacowano dla perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) z uwagi na współpłacenie świadczeniobiorców.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny piśmiennictwa. Przedstawił badania, których wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i komparatorów.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto 39-tygodniowy (ok. 9-miesięczny) horyzont czasowy analizy, który zdaniem wnioskodawcy miał odpowiadać średniemu okresowi stosowania porównywanych interwencji w danym roku. Jednakże ze względu na oszacowanie długości horyzontu na zalecanym w wytycznych czasie stosowania leków przeciwdepresyjnych a nie na danych empirycznych długość horyzontu czasowego budzi wątpliwość analityków, szczególnie w świetle uwzględnienia przez wnioskodawcę miareczkowania dawek leków oraz zmniejszania dawek leków podczas odstawiania terapii.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd.	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, oszacowano jedynie koszty.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Jedynie dla wariantu analizy wrażliwości, w którym horyzont był dłuższy od 1 roku.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie było konieczności przeprowadzania przeglądu użyteczności.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA nie wybrano zestawu użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 29-30 i str. 36 Analizy ekonomicznej):

- *Do najważniejszych ograniczeń analizy należy zaliczyć dostępność informacji na temat kosztów opieki i średniej długości stosowania terapii przeciwdepresyjnej w warunkach polskich. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń (...). Do najważniejszych założeń analizy zaliczono:*
 - *założono brak różnic w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji;*
 - *nie modelowano dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii ze względu na brak bezpośrednich, jednoznacznych dowodów naukowych dotyczących przewagi duloksetyny nad komparatorami;*
 - *horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie średniej oczekiwanej długości stosowania porównywanych interwencji w ramach praktyki klinicznej farmakoterapii dużego epizodu depresji.*

Komentarz analityków Agencji:

- Wybór techniki analitycznej jako analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z wybranymi technologiami opcjonalnymi jest zasadny, gdyż w analizie klinicznej nie wykazano wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorami.
- Wątpliwość budzi przyjęta długość horyzontu czasowego analizy (ok. 9 miesięcy). Wnioskodawca analizę przeprowadził w okresie odpowiadającym w przybliżeniu średniemu okresowi stosowania porównywanych interwencji w danym roku. Biorąc pod uwagę wytyczne HTA Agencji oraz niepewność co do czasu oraz dawek leków stosowanych podczas miareczkowania i odstawiania leków przeciwdepresyjnych wydaje się, iż bardziej zasadnym byłoby przyjęcie w ramach analizy podstawowej rocznego horyzontu czasowego bez uwzględniania miareczkowania dawek w trakcie terapii. Ponadto zgodnie z Analizami weryfikacyjnymi dla leków Valdoxan oraz Brintellix horyzont czasowy przyjęty w ramach analiz ekonomicznych wynosił odpowiednio 2 lata oraz 1 rok, co zostało uargumentowane uwarunkowaniami choroby oraz fazami terapii (leczenie fazy ostrej, utrwalenie odpowiedzi oraz zapobieganie nawrotom).
- Ograniczeniem założeń modelu zdaniem analityków Agencji jest również brak przeprowadzenia wielokierunkowej analizy wrażliwości. Uwzględnione scenariusze w jednokierunkowej analizie wrażliwości i związane z tym zmienione wartości parametrów powinny być testowane również łącznie. Słuszne wydaje się przetestowanie scenariusza, w którym przy rocznym horyzoncie analizy uwzględniane są większe dawki leków.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 29 analizy ekonomicznej):

- *wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania został ustalony na takim samym poziomie dla wszystkich technologii lekowych (100%);*
- *uwzględniono dawkowanie porównywanych technologii na poziomie DDD.*

Komentarz analityków Agencji:

- Wątpliwość analityków Agencji budzą źródła wykorzystane do określenia średniego czasu stosowania leków przeciwdepresyjnych (horyzontu czasowego analizy). Do oszacowania tego czasu posłużono się zaleceniami z polskich wytycznych klinicznych dotyczącymi zalecanego czasu trwania długoterminowej terapii podtrzymującej oraz odsetkiem recept dotyczących terapii nawracających epizodów depresji wśród wszystkich recept wystawianych w leczeniu dużych epizodów depresji w latach 2015-2016. Zdaniem analityków Agencji, bardziej właściwym byłoby oparcie się przy wyznaczaniu średniego czasu stosowania leków przeciwdepresyjnych na danych empirycznych. Jednakże warto nadmienić, iż długość horyzontu czasowego została poddana testowaniu w ramach analizy wrażliwości.
- Poważne wątpliwości analityków budzi fakt przyjęcia dawkowania leków uwzględnionych w analizie na poziomie DDD WHO. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w przypadku ciężkiego nasilenia dużych zaburzeń depresyjnych stosowane dawki leków przeciwdepresyjnych mogą być wyższe.
- Jako niepewne należy wskazać oszacowanie kosztów komparatorów na podstawie cen z Obwieszczenia MZ. Ceny leków z Obwieszczenia nie uwzględniają bowiem ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka. Jednakże brak jest źródła danych, które umożliwiłyby precyzyjne oszacowanie cen dla leków aptecznych z uwzględnionymi instrumentami dzielenia ryzyka.
- Wątpliwości analityków Agencji budzi uwzględnienie odsetka pacjentów w wieku ≥ 75 lat na podstawie danych dla nier refundowanej duloksetyny. Wartość tę testowano jednak w ramach analizy wrażliwości.
- Kolejnym ograniczeniem przedłożonej analizy jest uwzględnienie w modelu 100% *compliance*.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu poprzez wprowadzenie dozwolonych skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wprowadzaniu równoważnych wartości wejściowych danych do modelu.

Przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu nie było możliwe, ponieważ nie zidentyfikowano informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji, wyszukując analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania duloksetyny w populacji analizowanej lub zbliżonej do analizowanej. W wyniku przeszukiwania wnioskodawca odnalazł 12 analiz ekonomicznych, w ramach których oceniano stosowanie duloksetyny u chorych z depresją – patrz tabela poniżej.

Tabela 43. Wyniki porównań duloksetyny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi w zbliżonych wskazaniach do wnioskowanego, opublikowane analizy ekonomiczne (str. 45 Analizy ekonomicznej)

Źródło	Opis analizy	Porównanie	Wyniki
PBAC 2007	Analiza minimalizacji kosztów, Australia	Duloksetyna (60 – 120 mg/d) vs. wenlafaksyna (250 – 225 mg/d)	Brak podanych wyników
Young 2017	Analiza kosztów-efektywności leczenia wortioksetyną, Wielkiej Brytanii, model Markowa	Duloksetyna vs. wenlafaksyna, sertralina	Duloksetyna droższa od wenlafaksyny i sertraliny; podobna skuteczność (różnica QALY 0,001)
IQWiG 2017	Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie meta-analizy sieciowej, Niemcy	Duloksetyna vs. wenlafaksyna	Duloksetyna droższa od wenlafaksyny o podobnej skuteczności
Khoo 2015	Analiza kosztów-efektywności przeprowadzona na podstawie meta-analizy sieciowej, Singapur, 6 miesięcy	Duloksetyna vs. wenlafaksyna, sertralina, fluoksetyna, paroksetyna	Duloksetyna droższa od komparatorów; o podobnej skuteczności (różnica w QALY rzędu 1/1000)
Annemans 2014	Analiza kosztów-efektywności przeprowadzona na podstawie meta-analizy sieciowej, Belgia	Duloksetyna vs. wenlafaksyna, sertralina, fluoksetyna, paroksetyna	Duloksetyna droższa od komparatorów z perspektywy płatnika publicznego; tańsza od paroksetyny i fluoksetyny z perspektywy społecznej; o podobnej skuteczności (różnica w QALY rzędu 1/1000)

Źródło	Opis analizy	Porównanie	Wyniki
Ramsberg 2012	Analiza kosztów-efektywności przeprowadzona na podstawie meta-analizy sieciowej, Szwecja	Duloksetyna vs. wenlafaksyna, sertralina, fluoksetyna, paroksetyna	Duloksetyna tańsza tylko od fluoksetyny z perspektywy płatnika publicznego; tańsza od sertraliny i fluoksetyny z perspektywy społecznej; o podobnej skuteczności (różnica w QALY rzędu 1/1000)
Nordström 2010	Analiza kosztów-efektywności escitalopramu vs SNRI (duloksetyna i wenlafaksyna), Szwecja	Escitalopram vs duloksetyna i escitalopram vs. wenlafaksyna	Duloksetyna i wenlafaksyna o podobnym koszcie i efektach
Benedict 2010	Analiza kosztów-efektywności duloksetyny vs SSRI i wenlafaksyny, Wielka Brytania, 1 rok	Duloksetyna vs. wenlafaksyna, SSRI	Duloksetyna tańsza od wenlafaksyny, droższa od SSRI; o podobnej skuteczności (różnica w QALY rzędu 1/1000)
Wade 2008	Analiza ekonomiczna dla escitalopramu względem duloksetyny przy uwzględnieniu danych z badania klinicznego, Wielka Brytania	Brak odpowiedniego porównania	Duloksetyna droższa od escitalopramu, ale o nieistotnie różnych efektach
Armstrong 2008	Analiza ekonomiczna dla escitalopramu względem duloksetyny, model Markowa, USA, 1 rok	Brak odpowiedniego porównania	Duloksetyna droższa od escitalopramu, ale o nieistotnie różnych efektach
van Baardewijk 2005	Analiza kosztów-efektywności duloksetyny vs wenlafaksyna, Kanada, 6 miesięcy	Duloksetyna vs. wenlafaksyna	Duloksetyna droższa od wenlafaksyny i o potencjalnie niższych efektach

Skróty: SNRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor), SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors)

Jedynie w analizie ekonomicznej PBAC 2007 (Australia) zastosowano taką samą technikę analityczną jak w przypadku niniejszej analizy. W australijskiej analizie uwzględniono inne dawki leków niż w uwzględnione w analizie wnioskodawcy (60-120 mg duloksetyny vs 150-225 mg wenlafaksyny).

Wyniki porównań zidentyfikowanych analiz ekonomicznych wskazują na brak różnic w skuteczności leczenia duloksetyny w porównaniu z wybranymi komparatorami, co potwierdza poprawność wyboru analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej.

Zakres przeprowadzonej walidacji uznano za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji uwzględnili wariant, w którym dawki analizowanych leków oszacowano na podstawie opinii ekspertów. Eksperti w swoich opiniach wskazali dawki stosowane w ciężkim nasileniu dużych epizodów depresyjnych. W porównaniu z DDD średnie dawki analizowanych leków oszacowane na podstawie opinii ekspertów były od dwóch do trzech razy wyższe.

Tabela 44. Dawki analizowanych leków uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy (DDD) oraz wskazane przez ekspertów

Nazwa substancji	DDD wg WHO [mg]	Dawki z opinii ekspertów [mg]		
		Min	Max	Średnia
Duloksetyna	60	60	120	90
Wenlafaksyna	100	150	300	225
Fluoksetyna	20	20	60	40
Paroksetyna	20	20	60	40
Sertralina	50	100	200	150

W ramach obliczeń własnych Agencji uwzględniono średnie dawki z opinii ekspertów przedstawione w tabeli powyżej. Ponadto przyjęto roczny horyzont czasowy przy braku miareczkowania i odstawienia dawki. Pozostałe założenia były zgodne z założeniami przyjętymi przez wnioskodawcę w wariantcie podstawowym analizy. W tabeli niżej koszty całkowite oraz inkrementalne z oszacowań własnych Agencji porównano z wynikami analizy wrażliwości wnioskodawcy (wariant DSA 38), w którym uwzględniono roczny horyzont czasowy oraz brak miareczkowania i odstawienia dawki. Porównywane warianty różniły wyłącznie przyjętymi dawkami analizowanych leków.

Tabela 45. Obliczenia własne Agencji

Parametr	Duloksetyna (Depratal)	Wenlafaksyna	Sertralina	Paroksetyna	Fluoksetyna
Perspektywa płatnika publicznego					
Koszty całkowite leczenia w wariacie analityków Agencji [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt inkrementalny w wariacie analityków Agencji [zł]	█	████	████	████	████
Koszty całkowite leczenia dla wariantu DSA 38 analizy wrażliwości wnioskodawcy (horyzont czasowy = 52 tygodnie, bez miareczkowania dawki i jej odstawiania) [zł]	████	████	████	████	████
Koszt inkrementalny dla wariantu DSA 38 analizy wrażliwości wnioskodawcy [zł]	█	████	████	████	████
Cena progowa zbytu netto w wariacie analityków Agencji					
Depratal, 28 tabl., 30 mg [zł]	█	████	████	████	████
Depratal, 28 tabl., 60 mg [zł]	█	████	████	████	████
Depratal, 56 tabl., 30 mg [zł]	█	████	████	████	████
Depratal, 56 tabl., 60 mg [zł]	█	████	████	████	████
Perspektywa wspólna					
Koszty całkowite leczenia w wariacie analityków Agencji [zł]	████	████	████	████	████
Koszt inkrementalny w wariacie analityków Agencji [zł]	█	████	████	████	████
Koszty całkowite leczenia dla wariantu DSA 38 analizy wrażliwości wnioskodawcy (horyzont czasowy = 52 tygodnie, bez miareczkowania dawki i jej odstawiania) [zł]	████	████	████	████	████
Koszt inkrementalny dla wariantu DSA 38 analizy wrażliwości wnioskodawcy [zł]	█	████	████	████	████
Cena progowa zbytu netto w wariacie analityków Agencji					
Depratal, 28 tabl., 30 mg [zł]	█	████	████	████	████
Depratal, 28 tabl., 60 mg [zł]	█	████	████	████	████
Depratal, 56 tabl., 30 mg [zł]	█	████	████	████	████
Depratal, 56 tabl., 60 mg [zł]	█	████	████	████	████

Wariant przeprowadzony przez analityków Agencji wskazał, iż w przypadku uwzględnienia dawek oszacowanych na podstawie opinii ekspertów koszt stosowania leku Depratal przez rok u jednego pacjenta jest ██████ od kosztu stosowania wenlafaksyny z perspektywy NFZ (zmiana wnioskowania względem wariantu podstawowego). W porównaniu z sertralina, paroksetyna i fluoksetyna koszt stosowania leku Depratal był ██████ z perspektywy NFZ. Natomiast z perspektywy wspólnej stosowanie leku Depratal było ██████ w porównaniu z każdym z komparatorów. Oszacowane ceny progowe z obu perspektyw były ██████ od zaproponowanych cen przez wnioskodawcę.

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Depratal (duloksetyna) w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3). Ze względu na zakładany brak różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy interwencją a komparatorami analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów.

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że lek zostanie włączony do grupy limitowej 187.0, w której obecnie znajduje się wenlafaksyna (inny lek z grupy SNRI). Jako komparator główny przyjęto wenlafaksynę, a jako komparatory dodatkowe: sertralinę, paroksetynę i fluoksetynę (leki z grupy SSRI o największej sprzedaży). Powyższe założenia w ocenie analityków Agencji były zasadne.

W ramach wariantu podstawowego oszacowano, że stosowanie leku Depratal przez jednego pacjenta przez 39 tygodni (ok. 9 miesięcy; zakładany średni czas stosowania leków przeciwdepresyjnych w ramach jednego epizodu choroby) będzie [redacted] z zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej od wszystkich komparatorów. Różnica w kosztach wyniosła z perspektywy NFZ od [redacted] w porównaniu z wenlafaksyną do [redacted] w porównaniu z paroksetyną. Z perspektywy wspólnej różnica w kosztach wyniosła od [redacted] w porównaniu z wenlafaksyną do [redacted] w porównaniu z paroksetyną. Oszacowane ceny progowe zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej były [redacted] od wnioskowanych cen zbytu netto.

Znaczna większość przeprowadzonych wariantów analizy wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej. Trzy warianty analizy wrażliwości oraz wariant własny Agencji wskazały, iż stosowanie leku Depratal w porównaniu z wenlafaksyną może być [redacted] z perspektywy płatnika publicznego. Uzyskane [redacted] wyniosły od ok. [redacted] dla okresu 9 miesięcy terapii do ok. [redacted] dla rocznego okresu terapii (z pominięciem wyniku w skrajnym wariancie). Biorąc pod uwagę łączny koszt terapii oszacowane [redacted] są marginalne. Ponadto ze względu na niepewność przyjętych założeń wykazane [redacted] są bardzo mało prawdopodobne.

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę cechowała się pewnymi ograniczeniami. Niepewność uzyskanych wyników związana jest z zakładanym średnim czasem stosowania leków przeciwdepresyjnych w ramach jednego epizodu depresji (horyzont czasowy analizy) oraz dawkami stosowanymi przez pacjentów z ciężkim nasileniem dużych zaburzeń depresyjnych. Powyższe parametry testowano w ramach analizy wrażliwości. Zwiększenie horyzontu czasowego skutkowało proporcjonalnym [redacted] kosztów inkrementalnych, natomiast zwiększanie dawek leków skutkowało zmianą wnioskowania w przypadku porównania z wenlafaksyną z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki uzyskane przez wnioskodawcę są zbliżone do wyników opublikowanych analiz ekonomicznych. Wśród ośmiu analiz, w których duloksetynę porównano z wenlafaksyną, w sześciu oszacowano że duloksetyna jest droższa od wenlafaksyny, w jednej koszt duloksetyny i wenlafaksyny był zbliżony, a w jednej duloksetyna była tańsza od wenlafaksyny. Natomiast wśród analiz, w których duloksetynę porównano z lekami z grupy SSRI, 3 wskazały na to, że duloksetyna jest droższa od komparatorów, w pozostałych dwóch duloksetyna była droższa od komparatorów z grupy SSRI z perspektywy płatnika publicznego oraz tańsza od fluoksetyny/paroksetyny/sertraliny z perspektywy społecznej.

Ponadto warto mieć na uwadze, iż obecnie w obrocie w Polsce dostępne są również inne produkty lecznicze zawierające duloksetynę. Ceny detaliczne poszczególnych prezentacji produktów leczniczych zawierających duloksetynę oraz koszt za DDD, na podstawie danych z portalu medycyna praktyczna (mp.pl), przedstawiono w tabeli poniżej. Warto zwrócić uwagę, iż w obrocie w Polsce dostępne są produkty o [redacted] koszcie za DDD niż oszacowany dla prezentacji leku Depratal.

Tabela 46. Ceny detaliczne leku Depratal (oszacowane przy założeniu, że lek wejdzie do grupy limitowej 187.0) oraz innych produktów leczniczych zawierających duloksetynę (źródło: portal mp.pl)

Wielkość opakowania	Depratal [zł] – cena detaliczna wg wniosku refundacyjnego	Duloxetine Mylan [zł]	Dulsevia [zł]	Dutilox [zł]
30 mg x 28 tabl.	[redacted]	35,00 (2,50 za DDD)	38,68 (2,76 za DDD)	27,16 (1,94 za DDD)
60 mg x 28 tabl.	[redacted]	50,00 (1,79 za DDD)	59,04 (2,11 za DDD)	40,87 (1,46 za DDD)
90 mg x 28 tabl.	[redacted]	-	75,17 (1,79 za DDD)	-
30 mg x 56 tabl.	[redacted]	-	64,60 (2,13 za DDD)	-
60 mg x 56 tabl.	[redacted]	-	93,96 (1,68 za DDD)	-
30 mg x 98 tabl.	[redacted]	64,00 (1,31 za DDD)	-	-
60 mg x 98 tabl.	[redacted]	96,00 (0,98 za DDD)	-	-

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.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i pacjentów wprowadzenia refundacji produktów leczniczych Depratal (duloksetyna) w ramach refundacji aptecznej w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych (ICD-10: F32-2, F32-3, F33-2, F33-3) u dorosłych pacjentów.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2020-2021).

Populacja

Dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresyjnymi z rozpoznaniem F32-2, F32-3, F33-2 lub F33-3 wg ICD-10 (tj. ciężkim nasileniem objawów depresji).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

Brak refundacji duloksetyny ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Dostępne refundowane preparaty wenlafaksyny, paroksetyny, fluoksetyny oraz sertraliny dla pacjentów z populacji docelowej (uwzględniono substancje czynne o tym samym mechanizmie działania oraz o zbliżonym mechanizmie działania i największym udziale w rynku).

Scenariusz nowy

Duloksetyna (Depratal) jest finansowana ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i jest dostępna dla pacjentów w aptece na receptę za odpłatnością 30%. W analizie podstawowej przyjęto finansowanie wnioskowanej technologii w ramach istniejącej już grupy limitowej: 187.0 „Leki przeciwdepresyjne – inne”.

Struktura i zmiana w rynku

Na podstawie prognozy wnioskodawcy przyjęto, że wnioskowana technologia będzie stosowana u [] pacjentów z populacji docelowej w I roku analizy i u [] pacjentów w drugim roku analizy.

Założono, że lek Depratal w przypadku refundacji przejmować będzie w pierwszej kolejności rynek sprzedaży nierefundowanych produktów duloksetyny, a następnie refundowanej wenlafaksyny oraz pozostałych refundowanych komparatorów (tj. setraliny, paroksetyny, fluoksetyny), zgodnie z udziałem poszczególnych produktów w analizowanym rynku sprzedaży. Ponadto założono stabilizację ocenianego rynku w drugim roku analizy.

Compliance

Wnioskodawca przyjął 100% compliance.

Warianty analizy

Wnioskodawca przeprowadził wariant A analizy, w którym populację docelową oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych oraz wariant B, w którym posłużono się danymi rynkowymi dotyczącymi wielkości sprzedaży preparatów nierefundowanej duloksetyny oraz refundowanych: wenlafaksyny, sertraliny, paroksetyny i fluoksetyny. Zarówno wariant epidemiologiczny oraz wariant rynkowy przeprowadzono w trzech scenariuszach zależnych od liczebności populacji docelowej: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.

Wpływ parametrów niepewnych testowano w ramach analizy wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową dla produktu Depratal stanowią dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o ciężkim nasileniu. Wśród docelowej populacji są zarówno pacjenci, u których epizod depresji zdiagnozowano po raz pierwszy jak i pacjenci cierpiący na nawracające epizody depresyjne.

Wnioskodawca przedstawił dwa warianty szacowania wielkości populacji docelowej:

- Wariant A – wariant podstawowy, epidemiologiczny; w ramach oszacowań korzystano z:
 - prognozy liczebności populacji osób dorosłych w Polsce przygotowanej przez GUS (GUS 2018),
 - wyników badania EZOP Polska dotyczących chorobowości depresji w Polsce (EZOP 2012, Kiejna 2015),
 - odsetka chorych z depresją zgłaszających się do lekarza oraz odsetka chorych z depresją wymagających farmakoterapii na podstawie materiałów AOTMiT do zlecenia 59/2015 dla leku Brintellix (wortioksetyna) i wyników badania Wojnar 2002 (materiały AOTMiT do zlecenia 27/2014 dla leku Valdoxan, SRP 5/2012),
 - informacji [REDAKTOWANE] w zakresie odsetka recept dla leków: duloksetyna, wenlafaksyna, sertralina, paroksetyna oraz fluoksetyna wystawianych chorym z dużym epizodem depresji o ciężkim nasileniu wśród chorych na depresję w latach 2015 – 2016.

Oszacowanie dla wariantu podstawowego: prognozowana liczba dorosłych osób w Polsce (31 434 394 w roku 2020 i 31 519 566 w roku 2021) została przemnożona przez odsetek rozpowszechnienia epizodów depresyjnych u osób dorosłych w Polsce (3,0%), [REDAKTOWANE]

- Wariant B – wariant dodatkowy, rynkowy, w ramach oszacowań korzystano z:
 - prognozy sprzedaży nierefundowanych preparatów duloksetyny na podstawie danych IMS Health Poland,
 - prognozy sprzedaży refundowanych produktów wenlafaksyny, sertraliny, paroksetyny i fluoksetyny na podstawie danych NFZ;
 - informacji [REDAKTOWANE] w zakresie odsetka recept dla leków: duloksetyna, wenlafaksyna, sertralina, paroksetyna oraz fluoksetyna wystawianych chorym z dużym epizodem depresji o ciężkim nasileniu wśród wszystkich wskazań w latach 2015 – 2016,
 - oszacowanej średniej liczby dni stosowania analizowanych leków na podstawie wytycznych klinicznych (Piotrowski 2017) oraz odsetka recept wystawianych na uwzględnione leki pacjentom z kolejnym, bądź pierwszym epizodem MDD w Polsce w latach 2015 – 2016 (dane [REDAKTOWANE]).

Oszacowanie: prognozowana liczba sprzedanych DDD nierefundowanej duloksetyny w roku 2020 i 2021 została przemnożona przez odsetek recept wystawianych chorym z dużym epizodem depresji o ciężkim nasileniu (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3) wśród wszystkich recept na duloksetynę ([REDAKTOWANE]) i dodana do prognozowanych wielkości zrefundowanych DDD wenlafaksyny, paroksetyny, sertraliny i fluoksetyny w roku 2020 i 2021 przemnożonych przed odsetki recept na poszczególne substancje czynne wystawianych chorym

z dużym epizodem depresji o ciężkim nasileniu wśród recept na wszystkie wskazania (). Łączna prognozowana liczba DDD została podzielona przez średni czas trwania terapii () w celu oszacowania liczebności populacji docelowej.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie koszty leków (duloksetyny, wenlafaksyny, sertraliny, fluoksetyny, paroksetyny). Przyjęto, że lek Depratal będzie dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością 30%. W ramach analizy podstawowej uwzględniono wpisanie duloksetyny do grupy limitowej 187.0 „Leki przeciwdepresyjne – inne” oraz do części D wykazu produktów refundowanych (bezpłatne stosowanie tego leku wśród pacjentów w wieku 75 lat i starszych). Sposób szacowania kosztu leku Depratal oraz kosztu refundowanych leków opisano w rozdziale 5.1.2 AWA.

Do oszacowania kosztu nierefundowanej duloksetyny wykorzystano ceny produktów duloksetyny z katalogu leków Pharmindex oraz dane sprzedażowe nierefundowanych preparatów duloksetyny z okresu lipiec-wrzesień 2018 roku od IMS Health Poland. Oszacowany koszt wyniósł zł za 1 mg, czyli na DDD duloksetyny.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono liczebność populacji oszacowaną w ramach wariantu epidemiologicznego, a nie wariantu rynkowego, ze względu na fakt, iż wartości oszacowane przez wnioskodawcę dla wariantu epidemiologicznego były wyższe. Ponadto wariant epidemiologiczny został wybrany przez wnioskodawcę jako wariant podstawowy.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji oszacowana w ramach wariantu A (epidemiologicznego)

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* wszystkie preparaty duloksetyny, nie tylko Depratal

** tylko Depratal, jeżeli inne preparaty duloksetyny nie będą refundowane

Wyniki analizy podstawowej

Według oszacowań wnioskodawcy w przypadku objęcia refundacją leku Depratal wydatki inkrementalne płatnika publicznego w 1. roku refundacji o prawie . Ponadto po objęciu refundacją leku Depratal wydatki z perspektywy wspólnej . Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjentów)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [zł]				
Depratal				
Koszty komparatorów				
Całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego				
Scenariusz nowy (PLN)				
Depratal				
Koszty komparatorów				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjentów)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego				
Koszty inkrementalne [zł]				
Depratal				
Koszty komparatorów				
Całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego				

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził oszacowania z perspektywy pacjentów. Przy założeniu, że lek Depratal w przypadku objęcia go refundacją w pierwszej kolejności będzie przejmował rynek leków nierefundowanej duloksetyny oszacowano, że wydatki inkrementalne pacjentów [redacted] w 1. roku o ok. [redacted] i o ok. [redacted] w 2. roku refundacji.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy pacjentów

Kategoria kosztów	Koszty inkrementalne [zł]	
	I rok	II rok
Depratal (refundowany)		
Nierefundowane preparaty duloksetyny		
Komparatory refundowane		
Całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego		

Przeliczone z oszacowań wnioskodawcy średnie roczne wydatki pacjenta na terapię poszczególnymi lekami przedstawiono w tabeli poniżej. Z przeprowadzonych oszacowań wynika, iż terapia refundowanym lekiem Depratal będzie [redacted] dla pacjenta od wszystkich refundowanych komparatorów [redacted] na rok. Jednocześnie refundacja leku Depratal [redacted] pacjentów, obecnie leczonych nierefundowaną duloksetyną o [redacted] na rok przy założeniu, że średni koszt za DDD nierefundowanej duloksetyny wynosi [redacted].

Tabela 50. Roczne koszty terapii - analiza dopłat w przeliczeniu na 1 pacjenta

Terapia	Średni roczny koszt terapii dla jednego pacjenta [zł]	Różnica Depratal vs komparator [zł]
Depratal (refundowany)		
Duloksetyna nierefundowana		
Wenlafaksyna		
Sertralina		
Paroksetyna		
Fluoksetyna		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. 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?	?	Sposób szacowania wielkości populacji, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek budzi wątpliwość analityków Agencji. W ramach wariantu epidemiologicznego, korzystano z różnych źródeł danych o różnej jakości, co ogranicza wiarygodność wyników. Np.: przyjęty odsetek pacjentów zgłaszających się do lekarza tj. 50% jest wartością opartą na źródłach niskiej jakości. Przyjęty odsetek oparto na

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		<p>założeniu wnioskodawcy dla leku Brintellix (27/2015 w BIP Agencji), który przyjął dany odsetek populacji na podstawie opinii niezidentyfikowanego eksperta. Co więcej, odsetek osób zgłaszających się do lekarza (50%) potwierdzono opierając się na abstrakcie badania: „Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy rodzinnych. – M. Wojnar”, w którym zaznaczono, iż zgłaszalność do psychiatry sięga 50%. Przyjęty odsetek nie uwzględnia pacjentów zgłaszających się i diagnozowanych przez innych lekarzy (można więc wnioskować iż całkowity odsetek pacjentów zgłaszających się do lekarza niezależnie od profesji będzie wyższy niż 50%). Ponadto użyte dane dot. maksymalnego odsetka osób ze zdiagnozowaną depresją wymagającą farmakoterapii tj. 92,8% nie zostały odnalezione w pierwotnych źródłach.</p> <p>Wątpliwość budzi również uwzględnianie [] a nie średnich przy szacowaniu wielkości populacji w wariancie podstawowym. Wnioskodawca podał, iż odsetek pacjentów wymagających farmakoterapii wynosi [] przy czym do oszacowania wielkości populacji przyjął wartość [] nie podając założeń, na których oparto wybór.</p> <p>Zastanawiające jest również korzystanie z dwóch źródeł danych dotyczących recept ([] i []) i brak weryfikacji spójności uzyskanych wyników z poszczególnych źródeł. W przypadku dostępu do dwóch baz danych wartościowym byłoby przedstawienie tych samych wartości oszacowanych na podstawie danych z obu baz osobno. Przyjęte za danymi [] odsetki recept analizowanych leków przepisanych na MDD o ciężkim nasileniu wydają się zaniżone.</p> <p>W analizie wrażliwości wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na podstawie analizy rynku sprzedaży nier refundowanej duloksetyny oraz refundowanych: wenlafaksyny, sertraliny, paroksetyny i fluoksetyny. W wariancie rynkowym uwzględniono wyłącznie części rynku leków refundowanych i nier refundowanych. Tym samym liczebność populacji oszacowana w wariancie rynkowym może być zaniżona.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przedstawiono właściwe uzasadnienie wyboru 2-letniego horyzontu czasowego analizy.
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	W analizach wnioskodawcy przedstawiono dane aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca założył, że w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, przejmować ona będzie w pierwszej kolejności rynek nier refundowanych preparatów duloksetyny, a następnie refundowane komparatory według ich procentowego udziału w rynku sprzedaży.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak możliwości weryfikacji danych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14	TAK	Założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji. Brak jest

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
ustawy o refundacji?		pełnego opisu z uzasadnieniem wyboru poziomu odpłatności w Analizie wpływu na budżet. Opis ten zawarto w Analizie ekonomicznej, Rozdział 3.7.2.1.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego oraz deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowano alternatywne wartości parametrów uznanych przez wnioskodawcę za kluczowe. .

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (str. 47 analizy wpływu na budżet):

- *Ograniczeniem analizy związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet.*
- *Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich.*

Komentarz analityków Agencji:

Jak wspomniano w Tabeli 51 w ramach szacowania liczebności populacji docelowej w wariancie epidemiologicznym wnioskodawca korzystał z różnych źródeł danych o różnej jakości. Jakość przyjętych źródeł, przyjęte założenia oraz brak szerokiego testowania tych wartości w ramach analizy wrażliwości ograniczają wiarygodność wyników dotyczących liczebności populacji docelowej. Jednakże brak jest źródeł wysokiej jakości pozwalających zweryfikować przyjęte przez wnioskodawcę założenia.

Warto nadmienić, iż w porównaniu z liczebnością populacji docelowej wskazaną przez ekspertów oszacowania wnioskodawcy wydają się bardzo zaniżone. Według ekspertów liczba pacjentów w Polsce z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3) wynosi od 250 do 300 tys. Natomiast z oszacowań wnioskodawcy wynika, że maksymalna liczebność populacji docelowej wyniesie ok. [redacted] osób. Co więcej, z danych NFZ dla okresu 2011-2013 uzyskanych w ramach oceny wniosku dla leku Valdoxan przez Agencję 27/2014 (rozdział 3.3 AWA) wynika, iż duża część pacjentów z depresją nie ma stawianej precyzyjnej diagnozy uwzględniającej stopień nasilenia objawów. Nawęcej pacjentów ma postawioną diagnozę wg ICD-10 F32, F33, co jednocześnie może zaniżać populację pacjentów z rozpoznaniem F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10.

W związku z powyższymi informacjami można wnioskować, iż docelowa populacja dla leku Depratal może być znacznie większa od oszacowanej przez wnioskodawcę.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

Oprócz ograniczeń, o których wspomniano wyżej zastrzeżenie analityków Agencji budzi oszacowany przez wnioskodawcę średni czas stosowania terapii analizowanymi lekami przez pacjentów w ciągu roku. W ramach wariantu rynkowego AWB przyjęto, że ten czas wynosi ok. 42 tyg. natomiast w ramach Analizy ekonomicznej przyjęto 39 tyg. co wprowadza brak spójności przyjętych założeń między analizami.

Zastrzeżenie budzą również wartości parametrów testowane w analizie wrażliwości. Wnioskodawca w analizie wrażliwości testował skrajne odsetki chorych w wieku 75 lat tj. [redacted] oraz [redacted] co nie ma przełożenia na realny stan populacji docelowej. Ponadto testowano również sprzedaż pojedynczych opakowań refundowanego produktu Depratal, bądź wyłącznie opakowań 30 mg x 28 tabl. i 30 mg x 56 tabl. lub wyłącznie opakowań 60 mg x 28 tabl., 60 mg x 56 tabl co jest mało prawdopodobne do zaobserwowania w rzeczywistości.

Wątpliwość analityków Agencji budzi również przyjęty średni koszt za DDD nierefundowanej duloksetyny [redacted]. Z danych wnioskodawcy, który posługiwał się katalogiem leków Pharmindex wynika, iż koszt za DDD duloksetyny wśród produktów dostępnych na rynku wynosi od [redacted] do [redacted] zł. Jednakże z danych zebranych z portalu medycyna praktyczna przez analityków Agencji wynika, iż w Polsce koszt za DDD nierefundowanych

produktów duloksetyny waha się od 0,98 zł do 2,76 zł. Wynika z tego, że wnioskodawca przyjął średni koszt nierefundowanej duloksetyny na poziomie najdroższych produktów dostępnych na rynku według danych z portalu medycyna praktyczna, co wpływa na zwiększenie szacowanych oszczędności po stronie pacjentów wynikających z przechodzenia z terapii nierefundowanej na refundowaną.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych: minimalnego oraz maksymalnego wyznaczonych na podstawie prognozowanej liczebności populacji docelowej.

W wariancie epidemiologicznym w scenariuszu minimalnym oszacowano, że refundacja leku Depratal spowoduje [redacted] z perspektywy NFZ o ok. [redacted]. W scenariuszu maksymalnym oszacowano, że refundacja leku Depratal spowoduje [redacted] z perspektywy NFZ o ok. [redacted].

Według oszacowań wnioskodawcy w scenariuszu minimalnym z perspektywy wspólnej koszty inkrementalne w 1. roku refundacji wyniosą prawie [redacted], natomiast w 2. roku refundacji ok. [redacted]. W przypadku scenariusza maksymalnego koszty te w 1. roku refundacji wyniosą ok. [redacted], a w 2. roku refundacji ok. [redacted]. Zastanawiające jest, iż w ramach wariantu minimalnego oszacowano [redacted] niż w przypadku wariantu maksymalnego. Wynika to z założeń przyjętych przez wnioskodawcę, wg których w wariancie minimalnym przyjęto zerowy udział nierefundowanej duloksetyny we wnioskowanej populacji. Tym samym koszty z perspektywy wspólnej nie będą [redacted] duloksetyny na refundowany Depratal, a jedynie będzie obserwowany [redacted] wynikający z przechodzenia [redacted] refundowanych komparatorów [redacted] terapię lekiem Depratal.

Koszty inkrementalne oszacowane w ramach wariantu rynkowego były mniejsze niż w ramach wariantu epidemiologicznego. Wyniki dla ww. wariantów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu podstawowego (epidemiologicznego) oraz dodatkowego (rynkowego) – koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej

Wariant analizy		Liczba pacjentów		Koszty inkrementalne [zł]		Względna zmiana	
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Perspektywa płatnika publicznego							
Wariant epidemiologiczny (podstawowy)	Prawdopodobny wariant liczebności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Minimalny wariant liczebności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Maksymalny wariant liczebności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant rynkowy	Prawdopodobny wariant liczebności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Minimalny wariant liczebności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Maksymalny wariant liczebności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna							
Wariant epidemiologiczny (podstawowy)	Prawdopodobny wariant liczebności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Minimalny wariant liczebności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Maksymalny wariant liczebności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant rynkowy	Prawdopodobny wariant liczebności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Minimalny wariant liczebności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Maksymalny wariant liczebności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ponadto wnioskodawca przeprowadził wielokierunkową analizę wrażliwości. Testowanymi parametrami były: procent docelowego udziału wnioskowanej technologii, utworzenie osobnej grupy limitowej dla leku Depratal, sprzedaż w refundacji poszczególnych opakowań leku Depratal, odsetek osób chorych w wieku 75 lat i starszych oraz koszty komparatorów. Część testowanych scenariuszy jest mało prawdopodobnych do zaistnienia w rzeczywistości.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki ww. wariantów dla liczebności populacji przyjętej w wariantcie epidemiologicznym AWB (podstawowym). Scenariusze, które w największym stopniu wpływają na wzrost kosztów inkrementalnych zaznaczono w poniższej tabeli pogrubioną czcionką. Wyniki ww. scenariuszy uwzględniających liczebność populacji z wariantu maksymalnego i minimalnego przedstawiono w AWB wnioskodawcy w Rozdziale 3.3.

Wariantem najkorzystniejszym z perspektywy NFZ, z którego wynika [] wydatków inkrementalnych, jest założenie, że produkt leczniczy Depratal nie będzie włączony na listę „S” (leków refundowanych dla osób w wieku 75 lat i starszych). Zgodnie z tym założeniem wydatki płatnika publicznego w 1. roku refundacji [], natomiast w 2. roku refundacji []. Maksymalny [] wartości kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ w porównaniu z wariantem podstawowym ma przyjęcie [] odsetka chorych w wieku 75 lat i starszych (lista „S”) wśród docelowej populacji. Przy danym założeniu [] w 1. roku refundacji wyniesie [], natomiast w 2. roku []. Wśród wszystkich testowanych przez wnioskodawcę wariantów analizy wrażliwości największa różnica kosztów inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego wyniosła [] zł w 1. roku refundacji i [] w 2. roku refundacji (maksymalna populacja, założenie 100% odsetka chorych w wieku ≥ 75 lat).

Z perspektywy wspólnej (świadczeniobiorcy i NFZ), najkorzystniejszym wariantem jest założenie, iż sprzedaż duloksetyny, opierać się będzie w 100% na opakowaniu 60 mg x 56 tabletek ([] produkt w przeliczeniu na 1 mg spośród dostępnych opakowań). W ramach tego wariantu wykazano [] kosztów inkrementalnych o ok. []. Największy wpływ na [] z perspektywy wspólnej miało założenie, że lek Depratal w przypadku objęcia go refundacją przejmie 100% rynku nierefundowanej duloksetyny oraz 100% rynku komparatorów refundowanych. Wykazano [] inkrementalnych o [] w 1. roku refundacji [] w 2. roku refundacji. Wśród wszystkich testowanych przez wnioskodawcę wariantów analizy wrażliwości największa różnica kosztów inkrementalnych z perspektywy wspólnej wyniosła [] w 1. roku refundacji i [] w 2. roku refundacji (minimalna populacja, założenie 100% rynku nierefundowanej duloksetyny oraz 100% rynku komparatorów refundowanych).

Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu epidemiologicznego ([] osób w II roku)

Wariant analizy		Różnica w wydatkach		Względna zmiana	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Perspektywa płatnika publicznego					
Docelowy udział wnioskowanej technologii	50% nierefundowanej duloksetyny; 0% pozostałych	[]	[]	[]	[]
	100% nierefundowanej duloksetyny; 0% pozostałych	[]	[]	[]	[]
	100% nierefundowanej duloksetyny; 50% pozostałych	[]	[]	[]	[]
	100% nierefundowanej duloksetyny; 100% pozostałych	[]	[]	[]	[]
Osobna grupa limitowa		[]	[]	[]	[]
Uwzględnione prezentacje wnioskowanej technologii	Depratal, 28 tabl., 30 mg	[]	[]	[]	[]
	Depratal, 28 tabl., 60 mg	[]	[]	[]	[]
	Depratal, 56 tabl., 30 mg	[]	[]	[]	[]
	Depratal, 56 tabl., 60 mg	[]	[]	[]	[]
	Depratal, 28 i 56 tabl., 30 mg	[]	[]	[]	[]

Wariant analizy		Różnica w wydatkach		Względna zmiana	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	Depratal, 28 i 56 tabl., 60 mg				
Odsetek chorych w wieku 75 lat i starszych (lista „S”)					
Brak wnioskowanej technologii na liście „S”					
Koszt komparatorów	Średni (dane z 2018 r.)				
	Średni (dane z 2017 r.)				
	Minimalny				
	Maksymalny				
Perspektywa wspólna					
Docelowy udział wnioskowanej technologii	50%nierefundowanej duloksetyny; 0% pozostałych				
	100%nierefundowanej duloksetyny; 0% pozostałych				
	100%nierefundowanej duloksetyny; 50% pozostałych				
	100%nierefundowanej duloksetyny; 100% pozostałych				
Osobna grupa limitowa					
Uwzględnione prezentacje wnioskowanej technologii	Depratal, 28 tabl., 30 mg				
	Depratal, 28 tabl., 60 mg				
	Depratal, 56 tabl., 30 mg				
	Depratal, 56 tabl., 60 mg				
	Depratal, 28 i 56 tabl., 30 mg				
	Depratal, 28 i 56 tabl., 60 mg				
Odsetek chorych w wieku 75 lat i starszych (lista „S”)	0%				
	7,0%				
	19,0%				
	100%				
Brak wnioskowanej technologii na liście „S”					
Koszt komparatorów	Średni (dane z 2018 r.)				
	Średni (dane z 2017 r.)				
	Minimalny				
	Maksymalny				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na niepewność wielkości populacji docelowej oszacowanej przez wnioskodawcę analitycy Agencji przeprowadzili własne uproszczone obliczenia dotyczące wpływu refundacji leku Depratal na wydatki płatnika publicznego. Przyjęto za opiniami ekspertów, że liczebność populacji docelowej dla leku Depratal może wynosić od 250 do 313 tys. osób, a lek może być stosowany przez 10-15% tej populacji. Przyjmując średnie wartości z powyższych zakresów oszacowano, że liczba osób którzy będą stosować wnioskowaną technologię może wynosić 35 tys. osób. Wartość ta jest zbliżona do maksymalnej liczby pacjentów leczonych lekiem Depratal testowanej przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości (w I roku i w II roku refundacji,

wariant zakładający przejęcie 100% rynku nierefundowanej duloksetyny i 100% pozostałych komparatorów dla scenariusza maksymalnego epidemiologicznego).

Przyjmując za wnioskodawcę, że średni czas stosowania leków przeciwdepresyjnych wynosi [redacted] oszacowano, że koszt dla NFZ terapii 35 tys. pacjentów refundowaną duloksetyną (grupa limitowa 187.0) wyniesie [redacted] w przypadku nie wpisania leku Depratal do wykazu D oraz [redacted] w przypadku wpisania leku do wykazu D. Koszt z perspektywy wspólnej wyniesie [redacted]

Zakładając za wnioskodawcę, że refundowany lek Depratal będzie w pierwszej kolejności zastępował nierefundowane produkty lecznicze duloksetyny, a dopiero później refundowane opcje terapeutyczne, [redacted] płatnika publicznego będzie [redacted] na refundowane technologie alternatywne (i to jedynie w przypadku niewpisania leku Depratal do wykazu D). Jednocześnie w grupie pacjentów stosujących nierefundowaną duloksetynę, w przypadku gdy koszt nierefundowanej duloksetyny będzie dla pacjenta wyższy niż koszt leku Depratal po refundacji, zmiana terapii będzie prowadziła do oszczędności po stronie tych pacjentów. W przypadku pacjentów zmieniających terapię refundowaną (wenlafaksyną lub SSRI) na lek Depratal przewidywany jest [redacted] inkrementalnych. Powyższe wnioski są zgodne z obliczeniami wnioskodawcy przeprowadzonymi w ramach analizy wrażliwości dla maksymalnego wariantu epidemiologicznego, w którym założono przejęcie 100% rynku nierefundowanej duloksetyny i 100% pozostałych komparatorów (liczba pacjentów leczonych lekiem Depratal bliska oszacowaniom własnym Agencji). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji – koszty inkrementalne w przypadku refundacji leku Depratal u 32 055 osób w I roku refundacji i 32 532 w II roku refundacji

Wariant analizy	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa pacjentów		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt leku Depratal (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt komparatorów (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała [redacted] z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Depratal. [redacted] płatnika publicznego w populacji docelowej w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym według wnioskodawcy (epidemiologicznym) w 1. roku refundacji wyniósł ok. [redacted] w 2. roku refundacji. Wydatki z perspektywy wspólnej w 1. roku refundacji również [redacted] w 1. roku refundacji oraz o prawie [redacted] W wariantcie analizy wrażliwości zakładającym przejęcie 100% rynku nierefundowanej duloksetyny oraz 100% rynku refundowanych komparatorów (największa liczba pacjentów leczonych lekiem Depratal w przypadku refundacji; [redacted] rocznie) wykazano, iż refundacja wnioskowanej technologii spowoduje [redacted] z budżetu płatnika publicznego na poziomie ok. [redacted] w 1. roku refundacji oraz ok. [redacted] w 2. roku refundacji.

Ograniczeniem przedłożonej analizy jest fakt, iż w wariantcie A – epidemiologicznym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych i założeń zaczerpniętych z kilku różnych źródeł niskiej jakości. Z oszacowań wnioskodawcy wynika, iż w wariantcie najbardziej prawdopodobnym roczna liczebność populacji docelowej wyniesie ok. [redacted] osób. Natomiast maksymalna liczebność populacji docelowej wyniesie ok. [redacted] osób rocznie. Zganiem analityków Agencji wartości te mogą być niedoszacowane.

W opinii ekspertów wielkość populacji docelowej może wynosić od 250 tys. do 313 tys. osób rocznie, a Depratal może być stosowany przez 10-15% osób. Z uwagi na powyższe, analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne przyjmując na podstawie opinii ekspertów, iż liczba pacjentów, którzy będą stosowali refundowaną terapię lekiem Depratal wyniesie ok. 35 tys. osób. Oszacowano, że koszt dla NFZ terapii 35 tys. pacjentów refundowaną duloksetyną (grupa limitowa 187.0) wyniesie ok. [redacted] w przypadku nie wpisania leku Depratal do wykazu D oraz [redacted] w przypadku wpisania leku do wykazu D. Koszt z perspektywy wspólnej wyniesie ok. [redacted]. Co więcej, w opinii ekspertów lek Depratal w przypadku objęcia refundacją, może być przepisywany również pacjentom, którzy chorują na duże zaburzenia depresyjne o mniejszym nasileniu niż ciężkie, co również spowoduje zwiększenie liczby pacjentów stosującej lek, a co za tym idzie [redacted]. Zgodnie z powyższym można spodziewać się, że w przypadku refundacji leku Depratal NFZ mogą [redacted] o wartości osiągnięte w ramach maksymalnego wariantu analizy wrażliwości.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował dwa rozwiązania umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości wystarczającej co najmniej do pokrycia wydatków na refundację produktu leczniczego Depratal (duloksetyna) we wnioskowanym wskazaniu oszacowanych w ramach wariantu maksymalnego analizy wrażliwości.

Zaproponowane rozwiązania polegały na:



Wysokość uwolnionych środków finansowych związanych z realizacją proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Wysokość uwolnionych środków finansowych w przypadku realizacji proponowanych rozwiązań

Wariant	I rok	II rok
Rozwiązanie 1.	[redacted]	[redacted]
Rozwiązanie 2.	[redacted]	[redacted]
Łączne oszczędności	[redacted]	[redacted]

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB (2 lata). Poniżej zamieszczono sumaryczny wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej.

Tabela 56. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Kategoria	I rok	II rok
Wyniki inkrementalne BIA (maksymalne obserwowane wydatki w analizie wrażliwości)	[redacted]	[redacted]
Oszczędności związane z wprowadzeniem proponowanych rozwiązań	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]

*ujemne wartości oznaczają dodatkowe oszczędności uzyskane w wyniku zaistnienia zaproponowanych rozwiązań mimo wprowadzeniu do refundacji leku Depratal

W AR wnioskodawcy oszacowano, że w przypadku zaistnienia zaproponowanych rozwiązań, roczne oszczędności dla NFZ wyniosą: [redacted] w 1. roku refundacji oraz ok. [redacted] w 2. roku refundacji. Jak wynika z przeprowadzonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy, dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Depratal oszacowane w ramach wariantu maksymalnego mogą zostać pokryte w całości z ww. oszczędności.

Wątpliwość analityków Agencji budzi fakt, iż proponowane rozwiązania mogą nie rozpocząć się w punktach w czasie zakładanych przez wnioskodawcę, a ponadto oszczędności związane z proponowanym mechanizmem obniżenia wydatków NFZ nie zostaną wygenerowane w sposób natychmiastowy, istnieje więc ryzyko, że w ramach horyzontu czasowego przyjętego w AWB nie zostanie zwolniona wystarczająca ilość środków na pokrycie wydatków związanych z refundacją leku Depratal.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Depratal w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych o ciężkim nasileniu 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/> oraz <http://www.pcodr.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> oraz <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.02.2019 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: duloxetine – jako nazwy substancji czynnej oraz nazw produktów wnioskodawcy zawierających duloksetynę: Depratal, Oxitril (produkt dostępny na rynku hiszpańskim). W wyniku wyszukiwania przy użyciu słów kluczowych Depratal oraz Oxitril nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej. W wyniku wyszukiwania przy użyciu słowa kluczowego duloxetine odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne. Wszystkie odnosiły się do produktu leczniczego Cymbalta. Należy zwrócić uwagę, iż wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana, czyli leczenia dużych epizodów depresyjnych bez sprecyzowanego nasilenia. Rekomendacje HAS i SMC pozytywnie odniosły się do refundacji duloksetyny, natomiast rekomendacja kanadyjska była negatywna z uwagi na wyższe koszty stosowania leku Cymbalta względem leków z grupy SSRI przy braku wystarczających dowodów przewagi terapeutycznej. Agencje HAS i SMC również są zgodne co do braku dowodów świadczących o lepszej skuteczności duloksetyny nad innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 57. Rekomendacje refundacyjne dla produktów leczniczych zawierających duloksetynę we wskazaniu duże zaburzenia depresyjne

Organizacja, rok (kraj/region)	Nazwa produktu leczniczego Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2007, 2016* (Francja)	<p>Cymbalta</p> <p>1. Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (MDD, ang. Major Depressive Disorder)</p> <p>2. Leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Komitet Przejrzystości zaleca włączenie produktu leczniczego Cymbalta 30 mg i 60 mg na listę produktów refundowanych ze środków publicznych (ang. National Insurance) oraz na wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do użytku przez szpitale i różne służby publiczne we wskazaniach i dawkach dopuszczonych do obrotu.</p> <p>Poziom refundacji: 65%</p> <p><u>Uwagi i uzasadnienie:</u></p> <p>Faktyczna korzyść</p> <p>Duże epizody depresyjne stanowią duże obciążenie dla zdrowia publicznego. Jednakże na podstawie dostępnych danych nie można wnioskować czy Cymbalta wprowadza korzyść, która różni się od tej zapewnianej przez dostępne metody leczenia. Biorąc pod uwagę dane dotyczące skuteczności z badań klinicznych i porównań pośrednich oraz informacje o bezpieczeństwie z ChPL nie oczekuje się dodatkowego wpływu leku Cymbalta na wyniki zdrowotne względem leków przeciwdepresyjnych.</p> <p>W związku z tym nie oczekuje się, że Cymbalta przyniesie korzyści dla zdrowia publicznego w związku z tym wskazaniem.</p> <p>Kliniczna korzyść produktu Cymbalta w leczeniu dużych epizodów depresyjnych jest znaczna (ang. substantial).</p> <p>Poprawa faktycznej korzyści</p> <p>Lek Cymbalta nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistej korzyści (IAB V) w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi w leczeniu dużych epizodów</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Nazwa produktu leczniczego Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		depresyjnych (tj. charakterystycznych objawów).
CADTH 2008 (Kanada)	Cymbalta Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych (MDD)	<p><u>Stanowisko:</u> CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Committee) nie zaleca włączenia duloksetyny na listę leków refundowanych we wskazaniu MDD.</p> <p><u>Uwagi i uzasadnienie:</u> Nie ma wystarczających dowodów na to, że duloksetyna oferuje terapeutyczną korzyść względem tańszych selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI).</p> <p>Komisja rozważała czy duloksetyna powinna być refundowana jako lek drugiego rzutu po niepowodzeniu SSRI. Jednakże, nie ma wystarczających dowodów z randomizowanych badań klinicznych wskazujących na to, że duloksetyna jest bardziej skuteczna od tańszych terapii alternatywnych u pacjentów, którzy mieli niepowodzenie terapii innymi lekami przeciwdepresyjnymi.</p>
SMC 2005 (Szkocja)	Cymbalta Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych (MDD)	<p><u>Stanowisko:</u> Duloksetyna (Cymbalta) jest dopuszczona do stosowania w ograniczonym zakresie w ramach NHS Scotland w leczeniu dużych epizodów depresyjnych zgodnie z istniejącymi wytycznymi (tj. u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na początkowe opcje leczenia lub ich nie tolerowali).</p> <p><u>Uwagi i uzasadnienie:</u> Na podstawie ograniczonych, porównawczych danych, duloksetyna wydaje się oferować podobną skuteczność w stosunku do innych leków przeciwdepresyjnych w tej linii leczenia, przy podobnym koszcie.</p>

*ponowna ocena leku Cymbalta we wskazaniach rejestracyjnych; decyzja dotycząca leczenia dużych epizodów depresyjnych została podtrzymana

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 58. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 7.02.2019 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Depratal (duloksetyna) nie jest finansowany w żadnym państwie członkowskim Unii Europejskiej ani żadnym państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA). Jednakże warto zaznaczyć, że lek Depratal został dopuszczony do obrotu w procedurze narodowej.

Jednocześnie wnioskodawca wskazał, że produkty lecznicze Oxitril (duloksetyna; 30 mg x 28 tabl., 60 mg x 28 tabl.), których producentem jest firma Adamed Pharma S.A są refundowane w Hiszpanii. Produkty lecznicze Oxitril nie są objęte instrumentem dzielenia ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 15 stycznia 2019 r., znak PLR.4600.4645.2018.4.KK, PLR.4600.4643.2018.4.KK, PLR.4600.4644.2018.4.KK, PLR.4600.4646.2018.3.KK (data wpływu do AOTMiT 15 stycznia 2015 r.), 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 produktów leczniczych:

- Depratal, (duloksetyna), tabletki dojelitowe 30 mg, 28 tabletek, EAN: 5909991324551,
- Depratal, (duloksetyna), tabletki dojelitowe 30 mg, 56 tabletek, EAN: 5906414003185,
- Depratal, (duloksetyna), tabletki dojelitowe 60 mg, 28 tabletek, EAN: 5909991324537,
- Depratal, (duloksetyna), tabletki dojelitowe 60 mg, 56 tabletek, EAN: 5906414003192.

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10). Warto podkreślić, iż poprzez użycie kodów ICD-10 oceniane wskazanie zawężone jest do epizodów depresyjnych o ciężkim nasileniu.

Proponowane ceny zbytu netto dla leku Depratal wynoszą:

- 30 mg x 28 tabletek
- 30 mg x 56 tabletek
- 60 mg x 28 tabletek
- 60 mg x 56 tabletek

Deklarowany poziom odpłatności to 30%, co jest zgodne z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Wnioskodawca proponuje zakwalifikowanie leku Depratal do istniejącej grupy limitowej 187.0 - „Leki przeciwdepresyjne – inne”. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Lek Depratal nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji, natomiast produkt leczniczy Cymbalta, zawierający tę samą substancję czynną (duloksetynę) był dwukrotnie oceniany przez Agencję: w 2009 r. we wskazaniu: leczenie epizodów dużej depresji oraz w 2010 r. we wskazaniu: leczenie epizodów dużej depresji oraz zaburzeń lękowych uogólnionych w ramach świadczeń gwarantowanych. W obydwu rekomendacjach, Rada Konsultacyjna uznała za niezasadne finansowanie leku Cymbalta (duloksetyna) ze środków publicznych, podkreślając brak różnic w efektywności klinicznej względem innych leków przeciwdepresyjnych i znaczące ryzyko poważnych działań niepożądanych.

Problem zdrowotny

Zaburzenia depresyjne charakteryzują się głębokim i uporczywym obniżeniem nastroju, który powoduje upośledzenie funkcjonowania. W Polsce, w ostatnich kilkunastu latach, dane z psychiatrycznych jednostek opieki zdrowotnej wskazywały na istotny wzrost rozpowszechnienia zaburzeń psychicznych. U kobiet wskaźniki rozpowszechnienia depresji rosną z wiekiem i osiągają maksimum powyżej 50 r.ż. Wśród mężczyzn rozpowszechnienie jest na podobnym poziomie w każdym wieku z niewielkim wzrostem w grupie wiekowej 50-64 lata. Epizody depresyjne występują częściej u osób z wyższym wykształceniem, a rozpowszechnienie wzrasta wraz ze wzrostem rozmiarów miejscowości zamieszkania. Dokładna przyczyna zaburzeń nie jest znana. Pewne znaczenie mają czynniki genetyczne z uwagi na fakt, iż depresja występuje wśród krewnych pierwszego stopnia chorego na depresję. Duże znaczenie mają również czynniki psychosocjalne, niekorzystne zdarzenia traumatyczne, zwłaszcza utrata czy separacja, często poprzedzają epizody dużej depresji. Na podstawie danych 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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator podstawowy dla leku Depratal wskazał wenlafaksynę, która należy do tej samej grupy farmakologicznej (SNRI) co duloksetyna (ten sam mechanizm działania). Ponadto jako komparatory dodatkowe wybrał: fluoksetynę, paroksetynę i sertralinę (leki z grupy SSRI o częściowo podobnym

mechanizmie działania i dodatkowo największym udziale w rynku sprzedaży leków z grupy SSRI). Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów jest prawidłowy.

Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie w I linii leczenia dużej depresji leków z grupy SSRI oraz SNRI. Ponadto prof. Jarema wskazał wenlafaksynę jako technologię opcjonalną dla leku Depratal, natomiast prof. Rybakowski jako technologie opcjonalne w ramach wskazań określonych kodami ICD-10 F32.2 i F33.2 wskazał leki przeciwdepresyjne, a w ramach wskazań określonych kodami F32.3 i F33.3 lek przeciwdepresyjny w skojarzeniu z lekiem przeciwpsychotycznym.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki analizy skuteczności klinicznej dotyczącej populacji o charakterystyce zbliżonej do wnioskowanej wskazują na porównywalną skuteczność duloksetyny i komparatorów: wenlafaksyny, fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych – częstości remisji i odpowiedzi na leczenie lub oceny nasilenia objawów depresji. Badania pierwotne i wtórne przeprowadzone w szerszej populacji potwierdzają te wnioski, przy czym nieliczne wyniki wskazują na możliwą niższą skuteczność duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz przewagi duloksetyny względem fluoksetyny w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji depresji.

Odnalezione badania stanowiące podstawę oceny skuteczności praktycznej duloksetyny i komparatorów zostały przeprowadzone w populacji szerszej lub innej niż wnioskowana. Na ich podstawie można jednak wnioskować o przewadze duloksetyny względem wenlafaksyny i leków z grupy SSRI w zakresie stosowania się pacjentów do zaleceń lekarza (*adherence*) i długości „trwania” w leczeniu (*persistence*).

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Depratal, podczas stosowania duloksetyny bardzo często występują zaburzenia układu nerwowego (tj. ból głowy, senność) oraz zaburzenia żołądka i jelit (tj. nudności, suchość w jamie ustnej).

Analiza wyników badań pierwotnych przeprowadzonych w szerszej populacji chorych z depresją niż populacja wnioskowana nie pozwala na stwierdzenie wyraźnych różnic w bezpieczeństwie między duloksetyną a wenlafaksyną, sertralina i fluoksetyną – istotne statystycznie różnice w zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych obserwowano w pojedynczych badaniach. W porównaniu do paroksetyny w badaniach randomizowanych zaobserwowano jednak możliwość częstszego występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i nudności – wyniki potwierdzone metaanalizą dwóch badań, przy czym autorzy jednego badania stwierdzili brak związku ciężkich zdarzeń niepożądanych z leczeniem. W ramach części opracowań wtórnych stwierdzono zwiększone ryzyko wycofania z badań z powodu działań/zdarzeń niepożądanych wśród chorych stosujących duloksetynę w porównaniu do pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI czy wenlafaksynę. W badaniach obserwacyjnych zaobserwowano wyższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w przypadku pacjentów stosujących duloksetynę względem chorych przyjmujących wenlafaksynę, natomiast względem SSRI różnice były nieistotne statystycznie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono metodą minimalizacji kosztów (uwzględniono wyłącznie koszty leków). W analizie podstawowej przyjęto dzienne dawki leku Depratal oraz komparatorów na poziomie DDD oraz uwzględniono okres miareczkowania dawki od początku leczenia i zmniejszenie dawki pod koniec terapii. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Oszacowany koszt 9-miesięcznej terapii produktem leczniczym Depratal w porównaniu z komparatorem podstawowym (wenlafaksyną) jest [redacted] z perspektywy NFZ o [redacted], a z perspektywy wspólnej o [redacted]. W porównaniu z komparatorami dodatkowymi (sertralina, paroksetyna, fluoksetyna) terapia lekiem Depratal była [redacted] zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej. Oszacowane koszty inkrementalne przy porównaniu z sertralina, paroksetyną, fluoksetyną były [redacted] niż odnotowane dla porównania z wenlafaksyną, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Większość wariantów analizy wrażliwości nie zmienia wnioskowania z analizy.

W ramach analizy podstawowej oszacowane ceny progowe dla porównania ze wszystkimi komparatorami były [redacted] od proponowanych cen zbytu netto leku Depratal zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

W związku z wynikami AKL, które nie dowodzą wyższości leku Depratal nad komparatorem głównym (wenlafaksyną) w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Cenę zgodną z art. 13 ust. 3 oszacowano względem komparatora głównego o najkorzystniejszym współczynniku

uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (produktu leczniczego wenlafaksyny o najniższym koszcie stosowania). Oszacowane ceny zbytu netto są [redacted] od wnioskowanych cen poszczególnych prezentacji leku Depratal.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wariantcie podstawowym AWB uwzględniono założenie, że lek Depratal w przypadku refundacji przejmować będzie w pierwszej kolejności rynek sprzedaży nierefundowanych produktów duloksetyny, a następnie refundowanych komparatorów (tj. setraliny, paroksetyny, fluoksetyny), zgodnie z udziałem poszczególnych produktów w analizowanym rynku sprzedaży.

Według oszacowań wnioskodawcy dla wariantu podstawowego w przypadku objęcia refundacją leku Depratal wydatki inkrementalne płatnika publicznego [redacted] w 1. roku refundacji o prawie [redacted]. Ponadto po objęciu refundacją leku Depratal wydatki z perspektywy wspólnej [redacted]. W wariantcie maksymalnym analizy wrażliwości zakładającym przejęcie 100% rynku nierefundowanej duloksetyny oraz 100% rynku refundowanych komparatorów (największa liczba pacjentów leczonych lekiem Depratal w przypadku refundacji; ok. [redacted] .rocznie) wykazano, iż refundacja leku Depratal spowoduje [redacted] wydatków z budżetu płatnika publicznego o ok [redacted] w 1. roku refundacji oraz o [redacted] w 2. roku refundacji.

Wątpliwość analityków Agencji budzi oszacowana przez wnioskodawcę wielkość populacji docelowej. Z oszacowań wnioskodawcy wynika, że maksymalna liczebność populacji docelowej wyniesie ok. [redacted] .osób. Natomiast według ekspertów klinicznych liczba pacjentów w Polsce z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (F32-2, F32-3, F33-2, F33- 3) wynosi od 250 do 300 tys., a lek Depratal będzie stosowało 10-15% z nich, czyli ok. 35 tys. pacjentów. Z oszacowań analityków Agencji wynika, że koszt dla NFZ terapii 35 tys. pacjentów refundowaną duloksetyną (grupa limitowa 187.0) wyniesie ok. [redacted] (z uwzględnieniem wpisania leku do wykazu D), a koszt z perspektywy wspólnej wyniesie [redacted] . Tym samym można spodziewać się, że w przypadku refundacji leku Depratal wydatki NFZ mogą [redacted] o wartości osiągnięte w ramach maksymalnego wariantu analizy wrażliwości.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 4 rekomendacje refundacyjne agencji HAS, CADTH i SMC dotyczące leczenia duloksetyną dużych epizodów depresyjnych bez sprecyzowanego nasilenia, czyli populacji szerszej niż wnioskowana. Rekomendacje szkocka i francuska pozytywnie odniosły się do refundacji duloksetyny w postaci leku Cymbalta, natomiast rekomendacja kanadyjska była negatywna z uwagi na wyższe koszty stosowania tego leku względem leków z grupy SSRI przy braku wystarczających dowodów przewagi terapeutycznej.

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 59. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach Analizy Klinicznej		
<p>1. Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił wskaźników zapadalności dużych zaburzeń depresyjnych oraz nie przedstawił wskaźników zapadalności oraz rozpowszechnienia dużych zaburzeń depresyjnych o ciężkim nasileniu, w tym w szczególności odnoszących się do populacji polskiej.</p>	TAK	Przedstawiono uzasadnienie braku wskazanych współczynników.
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> do Analizy Klinicznej zakwalifikowano 3 badania przeprowadzone w populacji pacjentów z depresją poudarową (Karaiskos 2012, Tzavellas 2010, Matsumoto 2014). Jednakże nie podano argumentów przemawiających za tym, że pacjenci w powyższych badaniach mieli zdiagnozowane duże zaburzenie depresyjne. Zgodnie z informacją z Analizy Problemu Decyzyjnego Wnioskodawcy epizod depresyjny (duże zaburzenie depresyjne) diagnozuje się przy użyciu klasyfikacji ICD-10 bądź DSM. W publikacjach Tzavellas 2010 i Matsumoto 2014 nie podano użytych kryteriów diagnostycznych, natomiast w publikacji Karaiskos 2012 wskazano, że do badania kwalifikowano pacjentów z zaburzeniami nastroju lub epizodem depresji wg DSM-IV, co oznacza iż nie wszyscy pacjenci musieli mieć duże zaburzenie depresyjne. Proszę o wyjaśnienie, dlaczego powyższe badania spełniają kryterium zgodności dla populacji z populacją docelową (populacja w AKL: dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o ciężkim nasileniu, a w przypadku zidentyfikowania niewielkiej liczby takich badań, populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi), bądź wykluczenie ich z analizy.</p>	TAK	Wnioskodawca przyznał, iż nie ma pewności czy w wymienionych badaniach wzięli udział pacjenci z MDD. Wyniki badań przedstawiono w osobnym podrozdziale i nie wykonano metaanalizy danych z pozostałymi badaniami o jednoznacznie zdefiniowanej populacji.
W ramach Analizy Ekonomicznej i Analizy Wpływu na Budżet		
<p>1. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 11 Rozporządzenia), a także oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia). Analiza wpływu na budżet nie zawiera również wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> przedłożone analizy nie zawierają uzasadnienia dotyczącego wariantu, w którym założono utworzenie nowej, odrębnej grupy dla wnioskowanego leku. W związku z powyższym zachodzi konieczność przedstawienia takiego uzasadnienia lub w przypadku gdy taki wariant jest niezasadny usunięcia go z analizy.</p>	?	Nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia wskazującego na możliwość utworzenia osobnej grupy limitowej dla leku Depratal. Wariant testowano w ramach analizy wrażliwości.
<p>2. Dokument elektroniczny załączony do analizy nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 (§ 5. ust. 11) oraz w pkt 1 3, 6 i 7, a także prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, jak również przeprowadzenia kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> odnaleziono nieścisłości w zakresie weryfikacji przeprowadzonych obliczeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak jest obliczeń oraz opisu założeń dotyczących prognozy sprzedaży produktów duloksetyny zgodnie z prognozą Wnioskodawcy (patrz zakładka: Leki, komórki: M24:N27); 	TAK	Przedstawiono uzasadnienie, przeprowadzono modyfikacje modelu oraz warianty analizy wrażliwości.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<ul style="list-style-type: none"> zmiana parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej (zakładka: Ustawienia BIA) nie wpływa na liczebność pacjentów przyjmujących duloksetynę; schemat dawkowania wenlafaksyny (zakładka: Obliczenia AE; komórki: J46:J254) nie jest zgodny z założoną zmianą dawki przy stopniowym jej wzroście (37,5 mg). <p>Celem umożliwienia pełnej weryfikacji obliczeń zawartych w arkuszu kalkulacyjnym, konieczne jest naniesienie poprawek w powyższych zakresach.</p>		
W ramach Analizy Ekonomicznej		
<p>1. Analiza Ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> ze względu na zachodzenie okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy proszę o oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania wnioskowanego leku nie będzie wyższy od kosztu stosowania refundowanego produktu leczniczego wenlafaksyny o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p>	TAK	Przeprowadzono oszacowanie ceny zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.
<p>2. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie wrażliwości pominięto testowanie istotnego parametru modelu tj. przyjęcia podstawy limitu w odrębnej grupie limitowej dla duloksetyny. Dane sprzedażowe nierefundowanej duloksetyny nie stanowią wiarygodnego źródła do wyznaczania podstawy limitu, ponieważ ceny nierefundowanych preparatów duloksetyny różnią się od cen wnioskowanych preparatów. Może to wpływać na udział w sprzedaży poszczególnych preparatów. Ponadto należy zauważyć, że zgodnie z dostarczonym arkuszem kalkulacyjnym (zakładka: Rynek leków) sprzedaż duloksetyny Depratal w opakowaniach: 30 mg x 56 tabl., 60 mg x 56 tabl. odnotowano jedynie w ostatnim miesiącu analizy sprzedaży leków nierefundowanych. Wiarygodność wnioskowania o podstawach limitu na podstawie tych danych jest więc bardzo niska.</p> <p>W ramach Analizy Ekonomicznej nie testowano również alternatywnych opcji dotyczących długości etapów miareczkowania dawki oraz odstawiania leków, które przyjęto arbitralnie.</p> <p>W związku z powyższym koniecznym jest przeprowadzenie analiz wrażliwości dotyczących przyjęcia podstawy limitu w odrębnej grupie limitowej dla duloksetyny oraz długości etapów miareczkowania dawki i odstawiania leków.</p>	TAK	Przeprowadzono dodatkowe warianty analizy wrażliwości, w których testowano wpływ wskazanych parametrów.
<p>3. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. ust. 11 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie Wnioskodawcy brak jest wiarygodnego uzasadnienia dla przyjętego czasu trwania terapii, który przełożono na horyzont czasowy analizy. Argumentacja przedstawiona w analizach nie jest wystarczająca do uznania, iż przyjęte wartości są właściwe. Zgodnie z wytycznymi Agencji w analizie minimalizacji kosztów można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.</p> <p>Ponadto proszę mieć na względzie, iż powyższa uwaga dotyczy również czasu trwania terapii przyjętego w ramach Analizy Wpływu na Budżet.</p>	?	Roczny horyzont testowano w ramach analizy wrażliwości.
W ramach Analizy Wpływu na Budżet		
<p>1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca w ramach oszacowań liczebności populacji docelowej uwzględnił liczebności populacji ogólnej Polski pod koniec 2017 roku i założył, że wartość ta będzie stała w każdym roku horyzontu czasowego AWB, nie biorąc pod uwagę możliwych zmian wielkości populacji polskiej. W ramach wariantu epidemiologicznego AWB należało by uwzględnić czynniki mogące wpłynąć na wielkość populacji docelowej, w tym m.in.: zmianę liczebności populacji Polski.</p>	TAK	Uwzględniono zmianę populacji Polski w czasie. Nie odniesiono się do możliwych zmian innych parametrów (np: odsetka diagnozowanych chorych), jednakże stwierdzono, że nie ma dostępnych danych wskazujących na to, że chorobowość depresji istotnie wzrasta.
<p>2. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach Analizy Wpływu na Budżet Wnioskodawca przeprowadził oszacowania przy założeniu, że produkt leczniczy Depratal zostanie objęty refundacją od stycznia 2019 r. Jednakże biorąc pod uwagę czas trwania procesów refundacyjnych</p>	TAK	Horyzont czasowy AWB obejmował lata 2020-2021.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>produktów aptecznych w ostatnich 12 miesiącach (mediana ok. 260 dni, średnia 392 dni) oraz datę złożenia wniosku należało by założyć, iż lek Depratal, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zostanie objęty finansowaniem pod koniec 2019 roku lub na początku 2020 roku. Proszę o przeprowadzenie oszacowań przy uwzględnieniu horyzontu czasowego obejmującego okres: styczeń 2020 r. – grudzień 2021 r.</p>		
W ramach dodatkowych uwag		
<p>Ponadto w ramach Analizy Ekonomicznej i Analizy Wpływu na Budżet Wnioskodawca nie przedstawił wiarygodnego uzasadnienia dla przyjęcia dawkowania głównego komparatora (wenlafaksyny) powyżej poziomu DDD (100 mg/dzień). Brak jest co prawda w Polsce refundowanych preparatów wenlafaksyny umożliwiających podanie leku w takiej dawce, jednak z uwagi na posługiwanie się w modelu średnim kosztem za miligram substancji czynnej, uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizie średniej dawki wenlafaksyny na poziomie DDD. Powyższe umożliwi zachowanie spójności założeń dotyczących dawkowania leków dla interwencji i komparatorów.</p>	TAK	<p>W ramach analizy podstawowej przyjęto dzienną dawkę wenlafaksyny na poziomie DDD.</p>
<p>Dodatkowo dla zachowania spójności przy szacowaniu średniego kosztu substancji czynnej proszę o zastosowanie przy wyznaczaniu kosztu nierefundowanej duloksetyny średniej ważonej udziałami w sprzedaży poszczególnych opakowań produktów leczniczych duloksetyny zamiast średniej arytmetycznej.</p>	TAK	<p>Koszt oszacowano jako średnią ważoną.</p>
<p>Ponadto ze względu na ukazanie się dn. 27 grudnia 2018 r. Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. uprzejmie proszę o aktualizację cen refundowanych leków zgodnie z aktualnie obowiązującymi.</p>	TAK	<p>Ceny zaktualizowano.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Analiza problemu decyzyjnego:

- Zarówno w APD, jak i w AKL nie odniesiono się do walidacji skal i kwestionariuszy wykorzystanych w ocenie skuteczności.

Analiza kliniczna:

- Wnioskodawca wskazał badania kliniczne przeprowadzone w obrębie populacji docelowej m.in. na podstawie kryteriów włączenia do badań opartych o wyniki oceny nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17, przy czym powołał się na wartości progowe definiujące ciężkie nasilenie choroby odbiegające od najczęściej wskazywanych w literaturze. W wyniku weryfikacji analityków Agencji dwa badania opisane w publikacji Perahia 2008 zostały uznane za przeprowadzone w populacji szerszej od wnioskowanej.
- W AKL nie przedstawiono opisu niektórych skal wykorzystanych w ramach oceny skuteczności we włączonych badaniach – np. podskala Becha, podskala Maiera.
- W ramach oceny jakości włączonych przeglądów systematycznych wnioskodawca nie wykorzystał aktualnego narzędzia – skali AMSTAR 2.
- W AKL nie odniesiono się do walidacji skal i kwestionariuszy wykorzystanych w ocenie skuteczności.

Analiza ekonomiczna:

- Analitycy Agencji mają wątpliwości odnośnie przyjętej długości horyzontu czasowego. Z uwagi na uwzględnienie miareczkowania dawki przy rozpoczynaniu leczenia oraz stopniowego zmniejszania dawki przy odstawianiu leków, wydłużenie/skrócenie horyzontu czasowego nie wpływa proporcjonalnie na koszty terapii. W związku z tym zasadnym byłoby oprzeć wybór horyzontu czasowego na danych empirycznych odnośnie czasu terapii.

Analiza wpływu na budżet:

- Sposób szacowania wielkości populacji, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek budzi wątpliwość. Zdaniem analityków Agencji wielkość populacji docelowej będzie większa niż oszacowana w AWB wnioskodawcy.
- Nie przedstawiono wyników AWB dla różnych cen wnioskowanego leku.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Badyal 2006 Badyal DK, Khosla PP, Deswal RS i wsp. Safety and efficacy of duloxetine versus venlafaxine in major depression in Indian patients. *JK Science* 2006; 8: 195-199.
- Bradley 2013 Bradley AJ, Lenox-Smith AJ. Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analyses and large randomised pragmatic trials. *J Psychopharmacol.* 2013;27(8):740-758
- Buoli 2015 Buoli M, Cumerlato Melter C, Caldiroli A i wsp. Are antidepressants equally effective in the long-term treatment of major depressive disorder? *Hum Psychopharmacol.* 2015;30(1):21-27.
- Cipriani 2009 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G i wsp. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9665):746-758
- Cipriani 2018 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G i wsp. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018;391(10128):1357-1366
- Detke 2004 Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH i wsp. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004;14:457-470.
- Goldstein 2002 Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(3):225-231
- Goldstein 2004 Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *Journal of clinical psychopharmacology* 2004;24(4): 389-399
- Karaiskos 2012 Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K i wsp. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(3):349-353.
- Khoo 2015 Khoo AL, Zhou HJ, Teng M i wsp. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs.* 2015;29(8):695-712
- Lee 2007 Lee P, Shu L, Xu X, et al. Once-daily duloxetine 60 mg in the treatment of major depressive disorder: multicenter, double-blind, randomized, paroxetine-controlled, non-inferiority trial in China, Korea, Taiwan and Brazil. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2007; 61: 295-307.
- Liu 2010 Liu X, Tepper P, Mullins C i wsp. Association of medication persistence and health care utilization in high-cost patients with major depressive disorder treated with duloxetine or venlafaxine XR. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2010 16(7):520-521.
- Liu 2011 Liu X, Chen Y, Faries DE. Adherence and persistence with branded antidepressants and generic SSRIs among managed care patients with major depressive disorder. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2011 3:1; 63-72.
- Martinez 2011 Martinez JM, Katon W, Greist JH i wsp. A pragmatic 12-week, randomized trial of duloxetine versus generic selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of adult outpatients in a moderate-to-severe depressive episode. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(1):17-26.
- Matsumoto 2014 Matsumoto S, Shimodozono M, Noma T, Kawahira K. A comparative study of duloxetine and paroxetine in Japanese patients with poststroke depression. *Brain Injury* 2014;28:5-6: 738.
<https://ibia.conference-services.net/reports/template/onetextabstract.xml?xsl=template/onetextabstract.xsl&conferenceID=3754&abstractID=787743> [dostęp 20 marca 2019]
- Mowla 2016 Mowla A, Dastgheib SA, Razeghian Jahromi L. Comparing the Effects of Sertraline with Duloxetine for Depression Severity and Symptoms: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Clin Drug Investig.* 2016;36(7):539-543.
- Patel 2011 Patel DM, Mehta HR, Shah SK, Srivastava AA. An open label randomized, comparative, parallel group, multicentric clinical trial to evaluate the safety and efficacy of Duloxetine compared to Venlafaxine in patients with major depression. *Pharma Science Monitor: an International Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011; 2 (2);126-140.
- Perahia 2006 Perahia DG, Wang F, Mallinckrodt CH i wsp. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists,* 2006; 21:367-378

Perahia 2008 Perahia DG, Pritchett YL, Kajdasz DK, et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2008;42(1):22-34.

Ramsberg 2012 Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS One.* 2012;7(8):e42003. doi:10.1371/journal.pone.0042003

Sah 2010 Sah RK, Rehan HS, Sadanandan Unni KE i wsp. A comparison of duloxetine hydrochloride with fluoxetine hydrochloride in major depressive disorders: a pilot study. *Health* 2010; 2(6): 620-662.

Schueler 2011 Schueler YB, Koesters M, Wieseler B i wsp. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123(4):247-265

Tzavellas 2010 Tzavellas E, Karaiskos D, Spengos K i wsp. Duloxetine versus sertraline in the treatment of post-stroke depression. *European Neuropsychopharmacology.* 2010; 20 Suppl 3,S387.

Xue 2011 Xue F, Strombom I, Turnbull B i wsp. Duloxetine for depression and the incidence of hepatic events in adults. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(4):517-522.

Xue 2012 Xue F, Strombom I, Turnbull B i wsp. Treatment with duloxetine in adults and the incidence of cardiovascular events. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(1):23-30.

Wang 2011 Wang J, Liu X, Mullins CD. Treatment adherence and persistence with duloxetine, venlafaxine XR, and escitalopram among patients with major depressive disorder and chronic pain-related diseases. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(7):1303-13.

Wang 2015 Wang Z, Xu X, Tan Q i wsp. Treatment of major depressive disorders with generic duloxetine and paroxetine: a multi-centered, double-blind, double-dummy, randomized controlled clinical trial. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2015;27(4):228-236.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

American College of Physicians 2016 Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D i wsp. Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;164(5):350-359.
Źródło: <http://annals.org/aim/fullarticle/2490527/nonpharmacologic-versus-pharmacologic-treatment-adult-patients-major-depressive-disorder-clinical> [dostęp: 8 marca 2019]

American Psychiatric Association 2015 American Psychiatric Association (APA). Practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder.
Źródło: <https://www.guidelinecentral.com/summaries/practice-guideline-for-the-treatment-of-patients-with-major-depressive-disorder-third-edition/#section-432> [dostęp: 8 marca 2019]

British Association for Psychopharmacology guidelines 2015 Cleare A, Pariante CM, Younf AH i wsp. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology* 2015; 29(5) 459–525.

CADTH 2008 Rekomendacja refundacyjna CADTH dla leku Cymbalta (duloksetyna) 2008
Źródło: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Cymbalta-MDD_August-14-2008.pdf [dostęp: 11 marca 2019]

Canadian Network Mood and Anxiety Treatments 2016 Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS i wsp. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry /La Revue Canadienne de Psychiatrie* 2016; 61(9) 540-560.

HAS 2007 Rekomendacja refundacyjna HAS dla leku Cymbalta (duloksetyna) 2007
Źródło: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/cymbalta_ct_2319.pdf [dostęp: 11 marca 2019]

HAS 2016 Rekomendacja refundacyjna HAS dla leku Cymbalta (duloksetyna) 2016
Źródło: <https://www.lilly.fr/global/img/fr/nos-medicaments/pdfs/cymbalta/cymbalta-avis-de-transparence-mars2016.pdf> [dostęp: 11 marca 2019]

NICE 2018 NICE guideline. Depression in adults: recognition and management. Updated version 2018.
Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90> [dostęp: 8 marca 2019]

Polskie Towarzystwo Psychiatryczne 2017 Piotrowski P, Gondek TM, Rymaszewska J i wsp. 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. *Family Medicine & Primary Care Review* 2017; 19(3): 335–346.

SMC 2005 Rekomendacja refundacyjna Scottish Medicines Consortium 2005
Źródło: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1591/duloxetine__cymbalta___195-05_.pdf [dostęp 11 marca 2019]

The Management of Major Depressive Disorder Working Group 2016
The Management of Major Depressive Disorder Working Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline For The Management Of Major Depressive Disorder, version 3, 2016.

World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2013
Bauer M, Pfennig A, Severus E i wsp. 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

Annemans 2014
Annemans L, Brignone M, Druais S, De Pauw A, Gauthier A, Demyttenaere K. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical treatment options in the first-line management of major depressive disorder in Belgium. *Pharmacoeconomics*. 2014 May;32(5):479-93.

Armstrong 2008
Armstrong EP, Malone DC, Erder MH. A Markov cost-utility analysis of escitalopram and duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2008 Apr;24(4):1115-21.

AWA Brintellix
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Brintellix (wortiooksetyna) we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4350-15/2015. Data ukończenia: 11.06.2015 r.

AWA Valdoxan
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Valdoxan (agomelatyna) we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-2/2014. Data ukończenia: 20.03.2014 r.

Busner 2007
Bausner J, Targum S. D et.al., The Clinical Global Impressions Scale. Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry*. July 2007, 29-37.

Benedict 2010
Benedict A, Arellano J, De Cock E, Baird J. Economic evaluation of duloxetine versus serotonin selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR in treating major depressive disorder in Scotland. *J Affect Disord*. 2010 Jan;120(1-3):94-104.

ChPL Alventa
Charakterystyka Produktu Leczniczego Alventa

ChPL Depratal 30 mg
Charakterystyka Produktu Leczniczego Depratal (30 mg)

ChPL Depratal 60 mg
Charakterystyka Produktu Leczniczego Depratal (60 mg)

ChPL Paxtin
Charakterystyka Produktu Leczniczego Paxtin

Cusin 2010
Cusin C, Yang H, Yeung A, et.al., Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health. Rozdział 2, Rating Scales for Depression, Humana Press, 2010, 7-35.

Cymbalta (duloksetyna, ulotka dla pacjenta)
Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021427s050lbl.pdf [dostęp: 12 marca 2019]

EMA Guideline
European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf [dostęp: 12 marca 2019]

EPAR Duloxetine Mylan (duloksetyna)
https://www.ema.europa.eu/documents/overview/duloxetine-mylan-epar-summary-public_pl [dostęp: 12 marca 2019]

EPAR Cymbalta (duloksetyna)
https://www.ema.europa.eu/documents/overview/cymbalta-epar-summary-public_pl.pdf [dostęp: 12 marca 2019]

EZOP 2012
Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej EZOP – Polska, 2012, pobrano <http://www.ezop.edu.pl/WynikiBadania.html> [dostęp 20 marca 2019]

GUS 2018
GUS. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2017 r. Stan w dniu 31 XII <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2017-r-stand-w-dniu-31-xii,6,23.html>

Guy 1976
Guy W, ECDESU Assessment manual for psychopharmacology Revised. U.S. Department of Health, Education, and Administration, Public Health Service. 1976.

Hamilton 1960
Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1960, 23, 56-62.

- IQWiG 2017 Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Health Economic Evaluation of Venlafaxine, Duloxetine, Bupropion, and Mirtazapine Compared to Further Prescribable Pharmaceutical Treatments [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2013 Sep 3. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385761/>
- Kiejna 2015 Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T i wsp. Rozpowszechnienie wybranych zaburzeń psychicznych w populacji dorosłych Polaków z odniesieniem do płci i struktury wieku. *Psychiatr. Pol.* 2015; 49(1):15-27.
- Khoo 2015 Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, Mok YM, Lim BP, Gwee KP. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs.* 2015 Aug;29(8):695-712
- Kyle 2016 Kyle P, R, Lemming O, M, Trimmerby N, et.al., The Validity of the Different Version of the Hamilton Depression Scale in Separating Remission Rates of Placebo and Antidepressants in Clinical Trials of Major Depression, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36, no. 5, October 2016.
- Maust 2012 Masut D, Cristancho M, Gray L, et.al., Handbook of Clinical Neurology, Rozdział 13, Psychiatric rating scales, 106 (3rd series), 2012, 227-237.
- Nordström 2010 Nordström G, Despiegel N, Marteau F, Danchenko N, Maman K. Cost effectiveness of escitalopram versus SNRIs in second-step treatment of major depressive disorder in Sweden. *J Med Econ.* 2010;13(3):516-26. Tylko streszczenie (brak dostępu do pełnego tekstu).
- PBAC 2007 Public summary document for Duloxetine hydrochloride, capsule, 30 mg and 60 mg, Cymbalta, July 2007. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-07/pbac-psd-duloxetine-july07> [dostęp: 07.02.2019 r.]
- PRAC 2018 Raport z decyzją PRAC 2018
<http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych> [dostęp 20 marca 2019]
- Psychiatria T.2 Jarema M, Psychiatria. Podręcznik dla studentów medycyny, T.2, Wydanie II, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2016.
- Psychiatria Kliniczna Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, Psychiatria. Psychiatria Kliniczna, T.2, Wydanie II, Edra Urban & Partner, Warszawa, 2015
- Ramsberg 2012 Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS One.* 2012;7(8):e42003. doi:10.1371/journal.pone.0042003.
- Raport FDA [1] <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm592379.htm> [dostęp: 12 marca 2019]
- Raport FDA [2] <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103457.htm> [dostęp: 12 marca 2019]
- Reed 2014 Reed M, D, Van Nostran W, Assessing Pain Intensity With the Visual Analog Scale: A Plea for Uniformity. *The American College of Clinical Pharmacology The Journal of Clinical Pharmacology* 54 241–244, 2014.
- Roffman 2010 Roffman J, L, Silverman, B, C, Stern, T, A. Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry. Rozdział 8, Diagnostic Rating Scales and Laboratory Tests, ClinicalKey 2012, 61-71.
- Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2018 r. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2018 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2019 r. Dz.U. 2018 poz. 1794.
- Ruhe 2005 Ruhe H.G. et al., Clinical use of the Hamilton Depression Rating Scale: is increased efficiency possible? A post hoc comparison of Hamilton Depression Rating Scale, Maier and Bech subscales, Clinical Global Impression, and Symptom Checklist-90 scores; *Comprehensive Psychiatry* 46 (2005) 417–427
- Rush 2003 Rush A, J, Trivedi M, H, Ibrahim H, M, et.al., The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), Clinician Rating (QIDS-C), and Self-Report (QIDS-SR): A Psychometric Evaluation in Patients with Chronic Major Depression. *Society of Biological Psychiatry*, 2003, 54: 573-583.
- Rush 2006 Rush A, J, Bernstein I, H, Trivedi M, H, et.al., An Evaluation of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology and the Hamilton Rating Scale for Depression: A Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Trial Report, *Biol Psychiatry.* March 2006; 59: 493–501.

SRP 2012	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2012 z dnia 27 lutego 2012 r. w zakresie zakwalifikowania/niezasadności zakwalifikowania leku Valdoxan® (agomelatinum) we wskazaniu: „leczenie dużych epizodów depresyjnych”, jako świadczenia gwarantowanego. http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-05-2012-Valdoxan/U_5_17_RP_20120227_stanowisko_5_Valdoxan_(agomelatinum)_31i.pdf
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 7/3/19/2009	Stanowisko nr 7/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r. w sprawie finansowania duloksetyny (Cymbalta®) w leczeniu epizodów dużej depresji
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 62/19/2010	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 62/19/2010 z dnia 7 września 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku duloksetyna (Cymbalta®) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych, jako świadczenia gwarantowanego
Trivedi 2006	Trivedi M, H, Rush A, J, Wisniewski S, R, et.al., Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. Article, Am J Psychiatry 2006; 163:28–40.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z późn. zm. http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf [dostęp: 20 marca 2019]
Vaccarino 2008	Vaccarino A, L, Evans K, R, Sills T, L, et.al., Symptoms of Anxiety In Depression: Assessment of Item Performance of the Hamilton Anxiety Rating Scale in Patients with Depression, Research Article, Depression and Anxiety 25:1006–1013, 2008.
van Baardewijk 2005	van Baardewijk M, Vis PM, Einarson TR. Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder. Curr Med Res Opin. 2005 Aug;21(8):1271-9.
Wade 2008	Wade AG, Fernández JL, François C, Hansen K, Danchenko N, Despiegel N. Escitalopram and duloxetine in major depressive disorder: a pharmaco-economic comparison using UK cost data. Pharmacoeconomics. 2008;26(11):969-81.
Wojnar 2002	Wojnar Marcin, Drózdź Wiktor, Araszkiwicz Aleksander, Latkowski Bożydar, Nawacka-Pawlaczyk Dorota, Urbański Roman. Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy rodzinnych. Psychiatr. Prakt. Ogólnolek. 2002; 2 (3) s.187-197.
Young 2017	Young AH, Evitt L, Brignone M, Diamand F, Atsou K, Campbell R, Cure S, Danchenko N. Cost-utility evaluation of vortioxetine in patients with Major Depressive Disorder experiencing inadequate response to alternative antidepressants in the United Kingdom. J Affect Disord. 2017 Aug 15;218:291-298.
Zimmerman 2013	Zimmerman M, Martinez J, H, Young D et.al. Severity classification on the Hamilton depression rating scale. Journal of Affective Disorders. 2013.

15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Depratal (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, listopad-grudzień 2018.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Depratal (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Kraków, listopad-grudzień 2018 (uzupełnienie - luty 2019).
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Depratal (duloksetyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Kraków, grudzień 2018 (aktualizacja: luty 2019).
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Depratal (duloksetyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. Kraków, grudzień 2018 (aktualizacja: luty 2019).
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] Stosowanie produktu leczniczego Depratal (duloksetyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. Kraków, grudzień 2018 (aktualizacja: luty 2019).
- Załącznik 6. Uzupełnienie analityków [REDAKTOWANE] do raportu HTA dla produktu leczniczego Depratal w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.4.2019.AW.2.
- Załącznik 7. Wykaz leków refundowanych we wskazaniu: leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3) obowiązujący na dzień 1 marca 2019 roku.

Nazwać postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
225.1, Leki przeciwdepresyjne - agomelatyna									
Agomelatinum									
Valdoxan, tabl. powł., 25 mg	28 tabl.	05909990686568	Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku, lub anhedonii		97,20	102,06	115,66	30%	34,70
183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe									
Amitriptilinum									
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909991049010	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	neuralgia; ból neuropatyczny	5,94	6,24	1,23	30%	5,76
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909991049010	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		5,94	6,24	1,23	bezpłatny do limitu	5,39
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909991048914	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	neuralgia; ból neuropatyczny	9,72	10,21	3,09	30%	9,01
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909991048914	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		9,72	10,21	3,09	bezpłatny do limitu	8,08
Clomipraminum									
Anafranil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990294916	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		6,91	7,26	4,63	bezpłatny do limitu	4,07
Anafranil, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990295012			10,91	11,46	11,57	bezpłatny do limitu	3,09
Anafranil SR 75, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	20 szt.	05909990295111			17,17	18,03	23,14	bezpłatny do limitu	0,00
184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny									
Fluoxetinum									
Andepin, kaps. twarde, 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991065515	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		15,10	15,86	13,03	30%	10,14
Bioxetin, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990372317			15,30	16,07	13,03	30%	10,34
Fluoksetyna EGIS, kaps. twarde, 20 mg	28 szt.	05909990776955			11,56	12,14	12,16	30%	6,83

Nazwać postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Fluoxetin Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990770311			15,11	15,87	13,03	30%	10,14
Fluxemed, kaps. twarde, 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990742509			10,37	10,89	13,03	30%	5,16
Seronil, tabl. powl., 10 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990374328			39,53	41,51	21,72	30%	31,03
Seronil, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990374311			13,61	14,29	6,52	30%	11,66
Fluvoxaminum									
Fevarin, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990347827	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		33,37	35,04	13,03	30%	29,31
Fevarin, tabl. powl., 50 mg	60 szt.	05909990347728			33,37	35,04	13,03	30%	29,31
Paroxetinum									
Arketis tabletki 20 mg, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990047109	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		15,12	15,88	13,03	30%	10,15
Parogen, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	05909990425877			15,12	15,88	13,03	30%	10,15
Parogen, tabl. powl., 20 mg	60 szt. (1 poj.po 60 szt.)	05909990425884			30,13	31,64	26,06	30%	18,76
Paroxetine Aurobindo, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990655724			8,86	9,30	12,69	30%	3,81
Paroxinor, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990798346			9,18	9,64	13,03	30%	3,91
Paxtin 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990010189			14,58	15,31	13,03	30%	9,58
Paxtin 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990010202			30,02	31,52	26,06	30%	18,65
Rexetin, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991006310			15,12	15,88	13,03	30%	10,15
Xetanor 20 mg, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570515			14,04	14,74	13,03	30%	9,01
Sertralinum									
ApoSerta, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909991106904	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		19,42	20,39	25,75	30%	7,73

Nazwać postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
ApoSerta, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909991106898			9,71	10,20	13,03	30%	4,47
Asentra, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909990963317			21,60	22,68	24,32	30%	10,76
Asentra, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990963218			10,80	11,34	12,16	30%	6,03
Asertin 100, tabl. powl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990422685			21,59	22,67	26,06	30%	9,79
Asertin 50, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990422692			9,61	10,09	13,03	30%	4,36
Miravil, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990804368			18,36	19,28	24,64	30%	7,39
Miravil, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990804344			9,18	9,64	13,03	30%	3,91
Sastium, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991279615			13,69	14,37	19,47	30%	5,84
Sastium, tabletki powlekane, 100 mg	30 tabl.	05909991279622			14,67	15,40	20,76	30%	6,23
Sastium, tabl. powl., 100 mg	84 szt.	05909991279660			41,08	43,13	53,04	30%	15,91
Sastium, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909991279516			6,85	7,19	10,39	30%	3,12
Sastium, tabletki powlekane, 50 mg	30 tabl.	05909991279523			7,33	7,70	11,09	30%	3,33
Sastium, tabl. powl., 50 mg	84 szt.	05909991279561			20,54	21,57	28,12	30%	8,44
Sertagen, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909990046621			15,44	16,21	21,31	30%	6,39
Sertagen, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990046690			7,72	8,11	11,31	30%	3,39
Sertralina KRKA, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990919987			15,98	16,78	22,14	30%	6,64
Sertralina KRKA, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990919888			7,99	8,39	11,78	30%	3,53
Sertraline Aurobindo, tabl. powl., 50 mg	30 tabl.	05909990636136			7,24	7,60	10,99	30%	3,30

Nazwać postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Sertranom, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990663163			18,36	19,28	24,64	30%	7,39
Sertranom, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990663040			9,18	9,64	13,03	30%	3,91
Setalof 100 mg, tabl. powl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990571963			21,28	22,34	26,06	30%	9,47
Setalof 50 mg, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990571925			9,72	10,21	13,03	30%	4,48
Stimuloton, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990994816			12,96	13,61	13,03	30%	7,88
Zolof, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990753215			25,16	26,42	24,32	30%	14,50
Zolof, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990753116			13,82	14,51	12,16	30%	9,21
Zotral, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990569472			28,07	29,47	24,32	30%	17,55
Zotral, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990013982			15,11	15,87	12,16	30%	10,56
225.0, Leki przeciwdepresyjne - mianseryna									
Mianserinum									
Deprexolet, tabl. powl., 60 mg	30 tabl.	05909991379391	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		37,91	39,81	48,39	30%	14,52
Deprexolet, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909991120948			6,48	6,80	8,65	30%	3,29
Deprexolet, tabl. powl., 10 mg	90 tabl.	05909991120962			19,44	20,41	25,96	30%	7,80
Deprexolet, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	05909991121051			21,49	22,56	25,96	30%	9,95
Lerivon, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990157716			7,05	7,40	8,65	30%	3,89
Lerivon, tabl. powl., 30 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990157822			21,17	22,23	25,96	30%	9,62
Miansec, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990796618			6,45	6,77	8,65	30%	3,26
Miansec, tabl. powl., 10 mg	90 szt. (3 blist.po 30 szt.)	05909990796625			19,34	20,31	25,87	30%	7,76

Nazwać postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Miansec 30, tabl. powł., 30 mg	20 szt. (1 blist.po 20 szt.)	05909991124311			13,28	13,94	17,31	30%	6,04
Miansegen, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990883813			6,47	6,79	8,65	30%	3,28
Miansegen, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05909990883820			19,43	20,40	25,96	30%	7,79
Miansegen, tabl. powł., 30 mg	20 szt.	05909990883929			12,95	13,60	17,31	30%	5,70
Miansegen, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	05909990764242			19,43	20,40	25,96	30%	7,79
Miansegen, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	05909991064525			37,69	39,57	48,15	30%	14,45
227.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO -moklobemid									
Moclobemidum									
Aurorix, tabl. powł., 150 mg	30 szt.	05909990094813	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		17,50	18,38	16,40	30%	10,88
Aurorix, tabl. powł., 300 mg	30 szt.	05909990419814			34,99	36,74	32,80	30%	20,01
Mobemid, tabl. powł., 150 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990966813			12,31	12,93	16,40	30%	5,43
Moklar, tabl. powł., 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990953714			11,83	12,42	16,40	30%	4,92
187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne									
Tianeptinum									
Atinepte, tabl. powł., 12.5 mg	30 tabl.	05909990997152	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		16,16	16,97	8,49	30%	13,47
Coaxil, tabl. drażowane, 12.5 mg	30 szt.	05909991267131			13,50	14,18	8,49	30%	10,68
Coaxil, tabl. drażowane, 12.5 mg	30 szt.	05909991265984			10,80	11,34	8,49	30%	7,84
Coaxil, tabl. drażowane, 12.5 mg	30 szt.	05909991290016			11,88	12,47	8,49	30%	8,97
Coaxil, tabl. powł., 12.5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990370214			16,74	17,58	8,49	30%	14,08
Coaxil, tabl. drażowane, 12.5 mg	90 szt.	05909991265991			32,40	34,02	25,47	30%	21,58

Nazwać postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Tianesal, tabl. powł., 12.5 mg	30 szt.	05909990875245			16,16	16,97	8,49	30%	13,47
Tianesal, tabl. powł., 12.5 mg	90 szt.	05909991201821			40,50	42,53	25,47	30%	30,09
Trazodonum									
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990918720	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		17,78	18,67	8,49	30%	15,17
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990715497			51,30	53,87	25,47	30%	41,43
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990918621			13,54	14,22	6,37	30%	11,70
Venlafaxinum									
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909991265717	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	<1>bólowa polineuropatia cukrzycowa; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	34,56	36,29	35,66	30%	17,91
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990047956			8,64	9,07	8,92	30%	5,37
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 tabl.	05909991197735			17,28	18,14	17,83	30%	9,88
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990047901			16,42	17,24	23,82	30%	7,15
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990047895			8,21	8,62	12,84	30%	3,85
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909991265694			35,10	36,86	35,66	30%	18,48

Nazwać postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	30 szt.	05909991383978			8,75	9,19	8,92	30%	5,49
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	60 tabl.	05909991197728			17,39	18,26	17,83	30%	10,00
Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990660650			34,56	36,29	35,66	30%	17,91
Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990660636			8,64	9,07	8,92	30%	5,37
Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990660643			17,28	18,14	17,83	30%	9,88
Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990494019			16,42	17,24	23,82	30%	7,15
Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990493913			8,21	8,62	12,84	30%	3,85
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990715374			35,10	36,86	35,66	30%	18,48
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt.	05909990715299			8,75	9,19	8,92	30%	5,49
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990715350			17,39	18,26	17,83	30%	10,00

Nazwać postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990721528			34,56	36,29	35,66	30%	17,91
Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt.	05909990721498			8,64	9,07	8,92	30%	5,37
Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990721504			17,28	18,14	17,83	30%	9,88
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990691883			16,42	17,24	23,82	30%	7,15
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt.	05909990691760			8,21	8,62	12,84	30%	3,85
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990691906			35,10	36,86	35,66	30%	18,48
Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990673803			8,75	9,19	8,92	30%	5,49
Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg	28 szt.	05909990673728			17,39	18,26	17,83	30%	10,00
Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990673766			34,56	36,29	35,66	30%	17,91

Nazwać postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990795826			8,64	9,07	8,92	30%	5,37
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	98 szt.	05909990795833			17,28	18,14	17,83	30%	9,88
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt.	05909990795802			16,42	17,24	23,82	30%	7,15
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	98 szt.	05909990795819			8,21	8,62	12,84	30%	3,85
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990795789			35,10	36,86	35,66	30%	18,48
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	98 szt.	05909990795796			8,75	9,19	8,92	30%	5,49
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990727520			17,39	18,26	17,83	30%	10,00
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990727490			34,56	36,29	35,66	30%	17,91
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990727506			8,64	9,07	8,92	30%	5,37
Symfazin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909991092030			17,28	18,14	17,83	30%	9,88

Nazwać postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Symfaksin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 kaps.	05909991135096			16,42	17,24	23,82	30%	7,15
Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909991091996			8,21	8,62	12,84	30%	3,85
Velafax, tabl., 37.5 mg	28 szt.	05909991093815			35,10	36,86	35,66	30%	18,48
Velafax, tabl., 37.5 mg	56 szt.	05909991093822			8,75	9,19	8,92	30%	5,49
Velafax, tabl., 75 mg	28 szt.	05909991093914			17,39	18,26	17,83	30%	10,00
Velafax, tabl., 75 mg	56 szt.	05909991093921			34,56	36,29	35,66	30%	17,91
Velaxin ER 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990056293			8,64	9,07	8,92	30%	5,37
Velaxin ER 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990055982			17,28	18,14	17,83	30%	9,88
Velaxin ER 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990056279			16,42	17,24	23,82	30%	7,15
Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990767625			8,21	8,62	12,84	30%	3,85
Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990767601			35,10	36,86	35,66	30%	18,48

Nazwać postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990424672			8,75	9,19	8,92	30%	5,49
Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990040971			17,39	18,26	17,83	30%	10,00

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

