



Rekomendacja nr 20/2019

z dnia 3 kwietnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Depratal (duloxetine)

we wskazaniu: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych

(F32-2, F32-3, F33-2, F33-3)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

we wskazaniu: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3) pod warunkiem obniżenia kosztu leku.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz opinie ekspertów, stwierdza że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej jest zasadne, pod warunkiem obniżenia kosztów leku.

W procesie wyszukiwania dowodów naukowych na potrzeby analizy klinicznej, odnaleziono 4 badania randomizowane przeprowadzone w ramach populacji zbliżonej do wnioskowanej, z których badanie Badyal 2006 dotyczyło porównania duloksetyny z wybranym komparatorem głównym: wenlafaksyną. Lek ten podobnie jak duloksetyna należy do grupy leków SNRI – Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor). Pozostałe 3 badania dotyczyły porównania duloksetyny lekami z grupy SSRI (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors) tj., paroksetyną, sertralinią oraz fluoksetyną, które zostały wybrane jako komparatory dodatkowe. Wszystkie powyższe leki są zalecane w wytycznych jako leki stosowane w pierwszej linii leczenia dużej depresji.



Odnalezione dowody naukowe wskazują na zbliżoną skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii lekowej zarówno w porównaniu do wenlafaksyny, jak i leków z grupy SSRI. W zakresie większości istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak: częstość remisji, odpowiedzi na leczenie czy oceny nasilenia objawów depresji, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Analiza wyników badań pierwotnych 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.

Należy mieć na uwadze że analiza została przeprowadzona w populacji szerszej od wnioskowanej (pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi), co stanowi jej ograniczenie.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono metodą minimalizacji kosztów (uwzględniono wyłącznie koszty leków). 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.

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]. Należy jednak mieć na uwadze, że liczebność populacji może być niedoszacowana.

Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli na poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi. Niemniej jednak mając na uwadze wyniki analizy klinicznej i brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorami, zasadne jest obniżenie ceny leku co najmniej do poziomu aktualnie refundowanych terapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych 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,

we wskazaniu: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3).

Proponowana cena zbytu netto (zgodna z wnioskiem refundacyjnym) to:

- Depratal, (duloksetyna), 30 mg, 28 tabletek – [redacted];
- Depratal, (duloksetyna), 30 mg, 56 tabletek – [redacted];
- Depratal, (duloksetyna), 60 mg, 28 tabletek – [redacted];

- Depratal, (duloksetyna), 60 mg, 56 tabletek – ██████████.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: 30%, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach istniejącej grupy limitowej 187.0 Leki przeciwdepresyjne – inne. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

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

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

Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o odnalezione wytyczne kliniczne można wskazać, że w ramach pierwszej linii leczenia epizodów depresyjnych niezależnie od ich nasilenia, stosowana jest terapia SSRI, SNRI i NDRI (inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy, ang. *norepinephrine–dopamine reuptake inhibitor*). Inną opcją w ramach leczenia farmakologicznego pierwszego rzutu jest terapia mirtrazapiną. W przypadku nieskuteczności leczenia SNRI lub SSRI wskazuje się na możliwość zastosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD/TCA, ang. *tricyclic antidepressants*) i MAOI (inhibitory monoaminoooksydazy, ang. *monoamine oxidase inhibitors*). W wytycznych sugeruje się

wybór antydepresantów w oparciu o ekspertyzę lekarza oraz profil bezpieczeństwa i preferencje pacjenta.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych główną alternatywną technologią dla duloksetyny jest wenlafaksyna. Wskazano także, że u pacjentów w zależności od występowania lub niewystępowania objawów psychiatrycznych stosuje się wyłącznie leki przeciwdepresyjne lub lek przeciwdepresyjny skojarzony z lekiem przeciwpsychotycznym.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 20) we wnioskowanym wskazaniu w Polsce aktualnie refundowane są leki zawierające substancje czynne: agomelatyna, amitryptylina, klomipramina, fluoksetyna, fluoksamina, mianseryna, moklobemid, paroksetyna, sertralina, tianeptyna, wenlafaksyna w ramach grup limitowych: 225.1, Leki przeciwdepresyjne – agomelatyna; 183.0, Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe; 184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; 225.0, Leki przeciwdepresyjne – mianseryna; 227.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO –moklobemid; 187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne.

Wnioskodawca jako główną technologię alternatywną dla leku Depratal (duloksetyna) we wnioskowanym wskazaniu wskazał wenlafaksynę, należącą do grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Ponadto jako dodatkowe komparatory wskazano fluoksetynę, paroksetynę i setralinę, należące do selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Wybór ten należy uznać za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), jest wskazany u dorosłych do leczenia:

- dużych zaburzeń depresyjnych;
- bólu w odwodowej neuropatii cukrzycowej;
- zaburzeń lękowych uogólnionych.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie jednego ze wskazań rejestracyjnych ocenianego leku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu oparto o badania pierwotne:

- Badyal 2006 – jednośrodkowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone w grupach równoległych, w którym porównywano duloksetynę (DUL) z wenlafaksyną (WEN). Do badania włączono 26 pacjentów z MDD (ang. *major depressive disorder*; duże zaburzenia depresyjne) i wynikiem w skali HAMD-17 (ang. *Hamilton Rating Scale for Depression*) powyżej 18 pkt, w tym 13 pacjentów (średnia wieku 41 lat) do grupy DUL oraz 13 pacjentów (średnia wieku 43 lata) do grupy WEN. Okres obserwacji wynosił 6 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla domen: metoda randomizacji, wysokie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów oraz niejasne dla domen: ukrycie kodu randomizacji, niekompletne dane, selektywne raportowanie, inne czynniki;
- Wang 2015 – podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, randomizowane kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone w grupach równoległych, porównujące DUL z PAR (paroksetyna) w populacji pacjentów z MDD i wynikiem równym lub wyższym 20 w skali HAMD-17 oraz wynikiem równym lub wyższym 4 w skali CGI-S (ang. *Clinical Global Impression-Severity*). Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: populacja mITT (ang. *modified intention to treat*) – grupa DUL: 146; grupa PAR: 150; populacja PPS (ang. *per protocol set*) – grupa DUL: 117; grupa PAR: 121. Okres obserwacji wynosił 8 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane oraz niejasne dla domen: zaślepienie oceny efektów, selektywne raportowanie, inne czynniki
- Mowla 2016 – podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe; randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w grupach równoległych; interwencja: DUL, komparator: SER; okres obserwacji: 6 tygodni; analizie podano wyniki pacjentów, którzy ukończyli badanie; liczba pacjentów: 63 (21 w grupie DUL i 32 w grupie SER); Ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla domen: metoda randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane zaadresowane oraz niejasne dla domen: ukrycie kodu randomizacji, selektywne raportowanie, inne czynniki.
- Martinez 2011 (NCT00666757) - randomizowane, wielośrodkowe, otwarte pragmatyczne badanie kliniczne IV fazy przeprowadzone w grupach równoległych; hipoteza: superiority; interwencja: DUL; komparator: SSRI (citalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina); okres obserwacji: 12 tygodni. Liczba pacjentów wynosiła 750 osób (DUL: 372; SSRI: 378) Ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na: niskie dla domen: metoda randomizacji, niekompletne dane zaadresowane; jako niejasne dla domen: ukrycie kodu randomizacji, selektywne raportowanie, inne czynniki; jako wysokie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów.

Pozostałe badania eksperymentalne oraz badania obserwacyjne włączone do przeglądu wnioskodawcy zostały przeprowadzone w populacji szerszej lub innej niż wnioskowana, w związku z czym w niniejszym dokumencie odstąpiono od ich przedstawiania.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. *mean differences*, różnica średnich;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyka;
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne.

Punkty końcowe odnosiły się do oceny w następujących skalach:

- BPI (ang. *Brief Pain Inventory*) – Skala do samooceny nasilenia bólu oraz wpływu bólu na funkcjonowanie. Wyniki zawierają się w przedziale od 0 do 10; Wyższy wynik oznacza większe nasilenie bólu/większy wpływ na funkcjonowanie.
- CGI (ang. *Clinical Global Impression*) – Skala służy ocenie zdrowia psychicznego pacjentów i obejmuje domeny – natężenia objawów (CGI-S – *Clinical Global Impression-Severity*) i poprawy stanu pacjenta względem stanu sprzed zastosowania interwencji (CGI-I – *Clinical Global Impression-Improvement*). Oceny dokonuje lekarz/badacz. Obie domeny ocenia się w skali od 1 do 7. Ponadto w skali CGI można wyznaczyć również indeks terapeutyczny (CGI-EI) oceniający stosunek skuteczności leczenia do działań niepożądanych. Ocena zawiera się w zakresie od 1 do 4. CGI-S: im wyższy wynik tym większe nasilenie objawów (1 – brak objawów, pacjent zdrowy, 7 – bardzo duże nasilenie objawów). CGI-I: 1 – bardzo duża poprawa, 7 – bardzo duże pogorszenie. CGI-EI: 1 – brak zmian lub pogorszenie, 4 – znaczący efekt terapeutyczny.
- HAMA (ang. *Hamilton Anxiety Scale*) – Skala do oceny nasilenia psychicznych i somatycznych objawów lęku. Wyniki zawierają się w zakresie od 0 do 56. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie lęku.
- HAMD-17/HDRS (ang. *17-item Hamilton Rating Scale for Depression*) Skala służąca ocenie nasilenia objawów depresji. Ocena przeprowadzana jest przez lekarza. Pierwotna wersja składa się z 21 pytań (HAMD-21), jednak zgodnie z zamysłem twórcy skali 4 ostatnie pytania nie powinny być brane pod uwagę w ogólnej ocenie, dlatego też zwykle podaje się wyniki dla pierwszych 17 pytań (HAMD-17). Dostępne są również inne wersje/podskale (od 6 do 31 pytań). Krótsze kwestionariusze np. podskala Becha, Maiera, wywodzące się ze skali HAMD służą do oceny podstawowych objawów depresji i zostały opracowane w celu eliminacji wielowymiarowego charakteru oryginalnego kwestionariusza. Całkowity wynik w skali HAMD-17 wynosi od 0 do 52. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów depresji. W literaturze oraz we włączonych badaniach odpowiedź na leczenie definiuje się jako redukcję wyniku ogólnego o $\geq 50\%$. Remisję wyznacza osiągnięcie wyniku ≤ 7 .
- MADRS (ang. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) – Skala oceniająca objawy depresji, obejmuje 10 aspektów: widoczny smutny nastrój, zgłaszany smutny nastrój, wewnętrzne napięcie, zmniejszona ilość snu, zmniejszony apetyt, problemy z koncentracją, znużenie, niezdolność odczuwania, pesymistyczne myśli, myśli samobójcze. Wyniki zawierają się w zakresie od 0 do 60. Im wyższy wynik tym większe nasilenie objawów depresji. Odpowiedź na leczenie definiuje się jako redukcję wyniku o $\geq 50\%$. Remisję wyznacza wynik $\leq 10-12$.
- QIDS-SR (ang. *30-item Inventory of Depressive Symptomatology*; skrócona wersja (16 domen)) Kwestionariusz służący ocenie objawów depresji stanowiących kryteria diagnostyczne depresji wg DSM-IV, oceniający następujące aspekty: smutny nastrój, koncentrację, samokrytycyzm, myśli samobójcze, zainteresowania, energię/zmęczenie, zaburzenia snu, apetyt/masę ciała, pobudzenie/spowolnienie psychoruchowe. Ocena jest wykonywana przez pacjenta. Wynik zawiera się w przedziale od 0 do 27. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów depresji, ciężka depresja odpowiada wynikom ≥ 16 . Remisję definiuje się jako wynik $</\leq 5$, natomiast odpowiedź jako redukcję o $\geq 50\%$ wyjściowego wyniku.
- SDS (ang. *Sheehan Disability Scale*) – 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. Wyższy wynik oznacza większy stopień problemów w funkcjonowaniu.
- VAS-PI (ang. *Visual Analog Scale of Pain Intensity*) – Wizualna analogowa skala do oceny nasilenia bólu. Oceny dokonuje pacjent poprzez wskazanie punktu na linii o długości 100 mm. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie bólu.

Skuteczność kliniczna

W badaniach nie oceniano jakości życia.

Duloksetyna vs wenlafaksyna

Badyal 2006

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami przyjmującymi DUL oraz WEN w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (definiowanego jako redukcja wyniku w skali HDRS o 50%, za próg remisji przyjęto wynik równy 7).

Nie odnotowano również różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do ciągłych punktów końcowych:

- Zmiany wyniku w skali HAMD-17;
- Zmiany wyniku w skali MADRS;
- Zmiana wyniku w skali CGI-S;
- Zmiana wyniku w skali CGI-I.

Duloksetyna vs. Paroksetyna

Wang 2015

W badaniu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie, zarówno w populacji mITT (Zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. modified intention to treat)), jak i PPS (Populacja pacjentów, którzy ukończyli badanie bez naruszenia protokołu badania (ang. per protocol set)) w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni, odnoszących się do punktów końcowych:

- Odpowiedź na leczenie (redukcję wyniku w skali HAMD o $\geq 50\%$ względem początku badania);
- Remisja (wynik w skali HAMD ≤ 7);
- Zaprzestanie leczenia-brak skuteczności

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w populacji mITT w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni, odnoszących się do ciągłych punktów końcowych:

- Zmiana wyniku w skali HAMD-17;
- Zmiana wyniku w skali MADRS;
- Zmiana wyniku w skali HAMA;
- Zmiana Wyniku w skali CGI-S;
- Zmiana wyniku w skali VAS-PI;
- Zmiana wyniku w skali SDS.

Martinez 2011

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w populacji ogólnej, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni, odnoszących się do punktu końcowego: zaprzestanie leczenia-brak leczenia z powodu braku skuteczności.

Duloksetyna vs. Sertralina

Mowla 2016

Autorzy publikacji Mowla 2016 wskazali, że odsetek odpowiedzi na leczenie w obu grupach wyniósł ok. 60% (nie zdefiniowano kryterium odpowiedzi).

W badaniu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami stosującymi DUL oraz SER w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni w odniesieniu do całkowitego wyniku w skali HAMD.

Istotnie statystycznie większą poprawę mierzoną w skali HAMD w grupie chorych stosujących DUL względem grupy przyjmującej SER odnotowano w przypadku:

- spowolnienia psychomotorycznego:
 - DUL
 - Wartość początkowa: 1,43 (SD ± 0,45);
 - Wartość końcowa: 0,67 (SD± 0,23)
 - SER
 - Wartość początkowa: 1,40 (SD ± 0,26);
 - Wartość końcowa: 1,00 (SD± 0,21).
- objawów somatycznych depresji
 - DUL
 - Wartość początkowa: 1,16 (SD ± 0,21);
 - Wartość końcowa: 0,43 (SD± 0,14)
 - SER
 - Wartość początkowa: 0,96 (SD ± 0,26);
 - Wartość końcowa: 0,50 (SD± 0,13).
- zaburzeń związanych z układem płciowym.
 - DUL
 - Wartość początkowa: 2,33 (SD ± 0,43);
 - Wartość końcowa: 1,23 (SD± 0,24)
 - SER
 - Wartość początkowa: 2,56 (SD ± 0,56);
 - Wartość końcowa: 2,10 (SD± 0,46).

Istotnie statystycznie mniejszą poprawę mierzoną w skali HAMD w grupie chorych stosujących DUL względem grupy przyjmującej SER odnotowano w przypadku:

- Pobudzenia
 - DUL
 - Wartość początkowa: 1,80 (SD ± 0,31);
 - Wartość końcowa: 0,93 (SD± 0,16).
 - SER
 - Wartość początkowa: 1,73 (SD ± 0,29);
 - Wartość końcowa: 0,66 (SD± 0,17).
- psychicznych objawów lęku:
 - DUL
 - Wartość początkowa: 2,40 (SD ± 0,43);

- Wartość końcowa: 1,56 (SD± 0,32).
- SER
 - Wartość początkowa: 2,53 (SD ± 0,48);
 - Wartość końcowa: 1,03 (SD± 0,24).
- somatycznych objawów lęku:
 - DUL
 - Wartość początkowa: 2,16 (SD ± 0,52);
 - Wartość końcowa: 1,23 (SD± 0,21).
 - SER
 - Wartość początkowa: 2,77 (SD ± 0,53);
 - Wartość końcowa: 0,88 (SD± 0,11).
- hipochondrii:
 - DUL
 - Wartość początkowa: 0,77 (SD ± 0,23);
 - Wartość końcowa: 0,49 (SD± 0,18).
 - SER
 - Wartość początkowa: 0,84 (SD ± 0,24);
 - Wartość końcowa: 0,40 (SD± 0,16).

Martinez 2011

W badaniu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do zaprzestania leczenia z powodu braku skuteczności, w populacji ogólnej w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Duloksetyna vs SSRI

Martinez 2011

W badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni odnotowano różnicę istotną statystycznie na korzyść DUL względem SSRI w populacji ogólnej:

- w odniesieniu do remisji (wynik HAMD-17 ≤ 7):
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie DUL: 53%;
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie SSRI: 44%.
- Odpowiedź – redukcja wyniku HAMD-17 ≥ 50%:
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie DUL: 73%;
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie SSRI: 61%.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ramach punktów końcowych:

- Remisja – wynik QIDS-SR ≤ 5: w populacji ogólnej oraz populacji z wynikiem HAMD-17 ≥ 25 (pacjenci z ciężkim nasileniem depresji);
- Remisja – wynik HAMD-17 ≤ 7: w populacji z wynikiem HAMD-17 ≥ 25;
- Odpowiedź – redukcja wyniku QIDS-SR ≥ 50%: w populacji ogólnej.

W ramach ciągłych punktów końcowych odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej DUL względem SSRI w odniesieniu do:

- Zmiany wyniku całkowitego w skali HAMD-17: LSM (ang. least squares mean, średnia najmniejszych kwadratów) – DUL: -17,0 (SE: 0,4) vs SSRI: -15,3 (SE: 0,4);

- Zmiany wyniku w skali BPI: LSM – DUL: -1,8 (SE: 0,2) vs SSRI: -1,4 (SE: 0,1);
- Zmiany wyniku w skali SDS – wynik całkowity: LSM – DUL: -13,6 (SE: 0,5) vs SSRI: -11,5 (SE: 0,5).

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).

Bezpieczeństwo

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. Nie podano informacji o utracie pacjentów z badania.

Odnotowano o ponad 9,5-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w postaci wymiotów w grupie stosującej DUL w porównaniu do grupy stosującej WEN: RR=9,71 (95% CI: 1,2; 78,42).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: nudności, dyspepsja, niepokój, ból głowy czy zawroty głowy oraz wystąpienia ≥ 1 zdarzenia niepożądanego.

Duloksetyna vs. Paroksetyna

Wang 2015, Martinez 2011

W badaniach nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do: zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych.

Pacjenci z grupy DUL istotnie statystycznie częściej doświadczyli utraty apetytu (ryzyko bezwzględne wyższe o 5 punktów procentowych).

W badaniu Martinez 2011 odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko, w grupie stosującej DUL w porównaniu do grupy stosującej PAR, wystąpienia:

- Zmęczenia o 59%: RR=0,41 (95% CI: 0,2; 0,84);
- Anorgazmii o 84%: RR=0,16 (95% CI: 0,04; 0,7).

U pacjentów z grupy DUL odnotowano istotną statystycznie 25-krotnie niższą szansę wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego w postaci hiponatremii: Peto OR=0,04 (95% CI: 0,00; 0,99). W grupie DUL wystąpiło 0/372, natomiast w grupie PAR 1/45;

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 niepożądanymi).

W badaniach nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do: zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do pojedynczych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Martinez 2011 odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zapań w grupie stosującej DUL ponad 3,5-krotnie: RR=3,52 (95% CI: 1,10; 11,27); RD=0,06 (95% CI: 0,02; 0,1).

Odnotowano również istotne statystycznie ryzyko w odniesieniu do ryzyka bezwzględne na niekorzyść grupy stosującej DUL względem SER w zakresie:

- Utraty apetytu, wyższe o 4 punkty procentowe: RD=0,04 (95% CI: 0,01; 0,07);
- Senności i zmęczenia, wyższe o 5 punktów procentowych: RD=0,05 (95% CI: 0,01; 0,09).

Duloksetyna vs. Fluoksetyna

Martinez 2011

Poza ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, przedstawione dane dotyczą zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $\geq 5\%$.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do: zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, oraz w odniesieniu do pojedynczych zdarzeń.

Odnotowano istotne statystycznie różnice w odniesieniu do ryzyka bezwzględne na niekorzyść grupy stosującej DUL względem SER w zakresie:

- Zapań, wyższe o 7 punktów procentowych: RD=0,07 (95% CI: 0,03; 0,12);
- Zawrotów głowy, wyższe o 4 punkty procentowe: RD=0,04 (95% CI: 0,00; 0,09);

Dla żadnego ze zdarzeń niepożądanych wynik istotny statystycznie nie został potwierdzony jednocześnie miarą bezwzględną oraz względną.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Depratal działaniami niepożądanymi występującymi:

- Bardzo często są: zaburzenia układu nerwowego (tj. ból głowy, senność); zaburzenia żołądka i jelit (tj. nudności, suchość w jamie ustnej).
- Często są: zaburzenia: metabolizmu i odżywiania: (tj. zmniejszenie łaknienia), psychiczne: (tj. bezsenność, pobudzenie, zmniejszenie libido, lęk, zaburzenia orgazmu, nietypowe sny), układu nerwowego: (tj. zawroty głowy, letarg, drżenie, parestezja), oka: (tj. niewyraźne widzenie), zucha i błędnika: (tj. szumy w uszach), zaburzenia serca (tj. kołatanie serca), naczyniowe: (tj. zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, nagłe zaczerwienienie twarzy), układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (tj. ziewanie), żołądka i jelit: (tj. zaparcia, biegunka, ból brzucha, wymioty, niestrawność, wzdęcia), skóry i tkanki podskórnej (tj. zwiększona potliwość, wysypka), mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: (tj. ból mięśniowo szkieletowy, kurcze mięśni), nerek i dróg moczowych: (tj. bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, częstomocz), układu rozrodczego i piersi (tj. zaburzenie erekcji, zaburzenie ejakulacji opóźniona ejakulacja), ogólne i stany w miejscu podania (tj. upadki, zmęczenie) wyników badań diagnostycznych (tj. zmniejszenie masy ciała).

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 błędnika.

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.

Baza WHO (Światowa Organizacja Zdrowia, ang. World Health Organization)

Za pomocą wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono dane na temat reakcji niepożądanych, 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 (Europejska Baza Zgłoszeń o Podejrzewanych Działaniach Niepożądanych Leków)

Odnaleziono 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 (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Odnaleziono 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

FDA (Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

Odnaleziono informację dotyczącą potencjalnego ryzyka wystąpienia reakcji na lek z eozenofilią i objawami ogólnoustrojowymi podczas stosowania substancji czynnej duloksetyna.

EMA (Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

Odnaleziono 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.

Ograniczenia

Na niepewność przeprowadzonej analizy wpływają:

- 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. 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 opracowaniu 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.
- Badania przeprowadzone w populacji pacjentów z ciężkim nasileniem depresji oceniały stosowanie leków w krótkim okresie obserwacji (od 6 do 12 tyg.). Brak jest zatem danych dot. długookresowego stosowania wnioskowanej terapii. 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 uwzględniającym pacjentów z ciężką depresją, w którym fluoksetyna stanowiła komparator (Martinez 2011) nie przedstawiono oddzielnych wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych fluoksetyną, co ogranicza wnioskowanie w zakresie ww. porównania;
- 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.
- Badanie Badyal 2006 oraz Martinez 2011 były badaniami otwartymi;

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA).

W analizie dokonano porównania między:

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

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

Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 9 miesięcy (39 tygodni).

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). Założono, że Depratal zostanie wpisany do części D wykazu produktów refundowanych (bezpłatne stosowanie wśród pacjentów w wieku 75 lat i starszych).

Koszt inkrementalny dla produktu leczniczego Depratal wynosi

- z perspektywy NFZ:
 - dla wenlafaksyny: [redacted];
 - dla sertraliny: [redacted];
 - dla paroksetyny: [redacted];
 - dla fluoksetyny: [redacted].
- Z perspektywy wspólnej:
 - dla wenlafaksyny: [redacted];
 - dla sertraliny: [redacted];
 - dla paroksetyny: [redacted];
 - dla fluoksetyny: [redacted].

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 były [redacted] niż odnotowane dla porównania z wenlafaksyną, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

Ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Depratal, dla których koszt inkrementalny ocenianej terapii jest równy kosztowi terapii prowadzonej z zastosowaniem komparatorów wynoszą:

- Z perspektywy NFZ:
 - dla Depratal, 28 tabl., 30 mg, 14 DDD – [redacted]
 - dla Depratal, 28 tabl., 60 mg, 28 DDD – [redacted];
 - dla Depratal, 56 tabl., 30 mg, 28 DDD – [redacted];
 - dla Depratal, 56 tabl., 60 mg, 56 DDD – [redacted].
- Z perspektywy wspólnej:
 - dla Depratal, 28 tabl., 30 mg, 14 DDD – [redacted];
 - dla Depratal, 28 tabl., 60 mg, 28 DDD – [redacted];
 - dla Depratal, 56 tabl., 30 mg, 28 DDD – [redacted];
 - dla Depratal, 56 tabl., 60 mg, 56 DDD – [redacted].

Znaczna większość przeprowadzonych wariantów analizy wrażliwości (długość horyzontu czasowego, odsetek pacjentów w wieku 75 lat i starszych, stosowane dawki leków) potwierdziła wyniki analizy podstawowej. Trzy warianty analizy wrażliwości wskazały, iż stosowanie leku Depratal w porównaniu z wenlafaksyną może być [redacted] z perspektywy płatnika publicznego. Uzyskane oszczędności wynosiły od ok. [redacted] dla okresu 9 miesięcy terapii do ok. [redacted] dla rocznego okresu terapii (z pomięciem wyniku w skrajnym wariantcie). Biorąc pod uwagę łączny koszt terapii oszacowane [redacted] są marginalne.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- 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);
- Wątpliwość 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;

- wątpliwości 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.

Na niepewność wyników przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- Ograniczeniem założeń modelu 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.
- 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 umożliwiłoby precyzyjne oszacowanie cen dla leków aptecznych z uwzględnionymi instrumentami dzielenia ryzyka. Należy mieć na uwadze, że to ograniczenie odnosi się do perspektywy płatnika publicznego;
- Wątpliwości budzi uwzględnienie odsetka pacjentów w wieku ≥ 75 lat na podstawie danych dla nierefundowanej duloksetyny. Wartość tę testowano jednak w ramach analizy wrażliwości;
- Kolejnym ograniczeniem przedłożonej analizy jest uwzględnienie w modelu 100% *compliance*.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych uwzględniono wariant, w którym dawki analizowanych leków oszacowano na podstawie opinii ekspertów. Eksperci 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.

Wyniki oszacowań wskazują, że koszt stosowania leku Depratal przez rok u jednego pacjenta jest [redacted] od kosztu stosowania wenlafaksyny z perspektywy NFZ (zmiana wniosku względem wariantu podstawowego). W porównaniu z sertralina, paroksetyna i fluoksetyna koszt stosowania leku Depratal był [redacted] z perspektywy NFZ. Natomiast z perspektywy wspólnej stosowanie leku Depratal było [redacted] w porównaniu z każdym z komparatorów. Oszacowane ceny progowe z obu perspektyw były od zaproponowanych cen przez wnioskodawcę.

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

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

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad obecnie dostępnym leczeniem standardowym zachodzą okoliczności art. 13 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) wynoszą:

- Z perspektywy płatnika publicznego:

- dla Depratal, 28 tabl., 30 mg, 14 DDD – [redacted];
 - dla Depratal, 28 tabl., 60 mg, 28 DDD – [redacted];
 - dla Depratal, 56 tabl., 30 mg, 28 DDD – [redacted];
 - dla Depratal, 56 tabl., 60 mg, 56 DDD – [redacted].
- Z perspektywy wspólnej:
 - dla Depratal, 28 tabl., 30 mg, 14 DDD – [redacted];
 - dla Depratal, 28 tabl., 60 mg, 28 DDD – [redacted];
 - dla Depratal, 56 tabl., 30 mg, 28 DDD – [redacted];
 - dla Depratal, 56 tabl., 60 mg, 56 DDD – [redacted].

Oszacowane ceny zbytu netto są [redacted] od wnioskowanych cen prezentacji leku Depratal.

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

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

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

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

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

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

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Depratal (duloksetyna). Analiza została przeprowadzona dla 2-letniego horyzontu czasowego.

Oszacowana liczba pacjentów stosująca wnioskowaną technologię w nowym scenariuszu, przy założeniu że jedynym finansowanym ze środków publicznych lekiem zawierającym duloksetynę jest Depratal:

[redacted]
[redacted]

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

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się ze [redacted] wydatków:

- z perspektywy NFZ:
 - w 1 roku o [redacted] PLN;

- w 2 roku o [redacted] PLN.
- z perspektywy wspólnej:
 - w 1 roku o [redacted] PLN;
 - w 2 roku o [redacted] PLN.

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

W wariantcie 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].

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy mają wpływ następujące aspekty:

- 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.
- W ramach wariantu rynkowego AWB przyjęto, że czas stosowania terapii wynosi ok. 42 tyg. natomiast w ramach Analizy ekonomicznej przyjęto 39 tyg. co wprowadza brak spójności przyjętych założeń między analizami.
- 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.
- 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]. Jednakże z danych zebranych z portalu medycyna praktyczna 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.

Na niepewność analizy mają wpływ takie aspekty jak:

- 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. Nawięcej pacjentów ma postawioną diagnozę wg ICD-10 F32, F33, co jednocześnie może zaniżyć 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.

- W ramach wariantu minimalnego oszacowano [redacted] niż w przypadku wariantu maksymalnego. Wynika to z założeń przyjętych przez wnioskodawcę, wg których w wariantcie 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.

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na niepewność wielkości populacji docelowej oszacowanej przez wnioskodawcę przeprowadzono oszacowania własne. 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 ([redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji, wariant zakładający przejęcie 100% rynku nierefundowanej duloksetyny i 100% pozostałych komparatorów dla scenariusza maksymalnego epidemiologicznego).

Przyjmując, 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).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

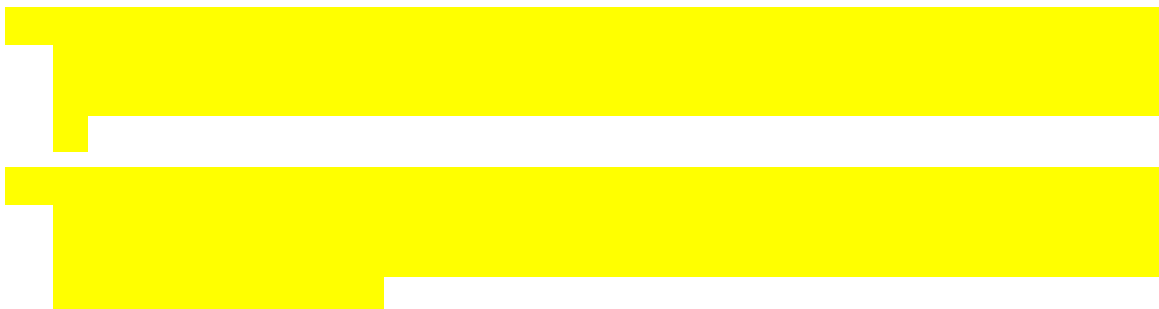
Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Zaproponowane rozwiązania polegały na:



W AR wnioskodawcy oszacowano, że w przypadku zaistnienia zaproponowanych rozwiązań, roczne oszczędności dla NFZ wyniosą: [redacted] zł w 1. roku refundacji oraz ok. [redacted] zł 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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 publikacji dotyczących praktyki klinicznej w leczeniu zaburzeń depresyjnych:

- Polskie Towarzystwo Psychiatryczne 2017 (Polska) – rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia zaburzeń depresyjnych w ramach opieki podstawowej;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018 (Wielka Brytania) – rekomendacje dotyczące rozpoznania i postępowania w przypadku depresji u dorosłych pacjentów;
- American College of Physicians (ACP) 2016 (ACP) – wytyczne dotyczące nefarmakologicznych i farmakologicznych metod leczenia dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi;
- The Management of Major Depressive Disorder Working Group (Klinika Departamentu Spraw Weteranów (VA) i Departamentu Obrony (DoD)), 2016 (USA) - Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych pacjentów cierpiących na duże zaburzenia depresyjne (w szczególności skierowane są do weteranów wojennych);
- Canadian Network Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 (Kanada) – wytyczne dotyczą farmakologicznego leczenia dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi;
- American Psychiatric Association (APA) 2015 (USA) – wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi;
- British Association for Psychopharmacology guidelines, 2015 (Wielka Brytania) – wytyczne dotyczące leczenia zaburzeń depresyjnych lekami przeciwdepresyjnymi;

- World Federation of Societies of Biological Psychiatry (2013; 2015) (międzynarodowe) – wytyczne dotyczące leczenia biologicznego zaburzeń depresyjnych.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego 2017, The Management of Major Depressive Disorder Working Group 2016, CANMAT 2016, APA 2015 i 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 i NDRI stanowią pierwszą linię leczenia epizodów depresyjnych niezależnie od jego nasilenia. Dodatkowo wytyczne APA 2015 i BAP 2015 wskazują na możliwość stosowania mirtrazapinu w pierwszej linii leczenia.

Wytyczne BAP 2015 podkreślają, 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. W związku z powyższym terapia TCA i MAOI jest rekomendowana w przypadku nieskuteczności leczenia SNRI i SSRI.

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).

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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.01.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4600.4643.2018.4.KK, PLR.4600.4644.2018.4.KK, PLR.4600.4645.2018.4.KK, PLR.4600.4646.2018.3.KK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie 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 we wskazaniu: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (ICD-10: F32-2, F32-3, F33-2, F33-3), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 22/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Depratal (duloxetine) we wskazaniu: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (ICD-10: F32-2, F32-3, F33-2, F33-3).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Depratal (duloxetine) we wskazaniu: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (ICD-10: F32-2, F32-3, F33-2, F33-3);
2. Raport nr OT.4330.4.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Depratal (duloxetine) we wskazaniu: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 21 marca 2019 r.