



Wniosek o objęcie refundacją leku
Bupropion Neuraxpharm
(bupropionu chlorowodorek)
we wskazaniu:
Leczenie dużych epizodów depresji
Analiza weryfikacyjna

OTOW.423.4.2.2025

Data ukończenia: 06.03.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a–4b Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)¹ i art. 35a Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Neuraxpharm 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 2022 r., poz. 902 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: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a–4b Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)¹ i art. 35a Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a–4b Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)¹ i art. 35a Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907, 1192)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192).

Wykaz wybranych skrótów

ACP	ang. <i>American College of Physicians</i>
ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi
ADRs	działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs / ZN	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGO	agomelatyna
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
APA	ang. <i>American Psychiatric Association</i>
AR	analiza racjonalizacyjna
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BPM	uderzenia na minutę (ang. <i>beats per minute</i>)
BUP	bupropion
CANMAT	ang. <i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i>
CCA	analiza konsekwencji kosztów
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	ang. <i>Canadian Drug Agency</i>
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness ratio</i>)
CFSQ	Kwestionariusz Zmian w Zachowaniach Seksualnych (ang. <i>Changes in Sexual Functioning Questionnaire</i>)
CGI	skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (ang. <i>Clinical Global Impression</i>)
CGI-I	skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – stopień poprawy/ globalna poprawa (ang. <i>Clinical Global Impression - Improvement</i>)
CGI-S	skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego mierząca ciężkość obecnych (ang. <i>Clinical Global Impression Severity of Illness</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DUL	duloksetyna
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPA	ang. <i>European Psychiatric Association</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FLU	maleinian fluwoksaminy
FLUO	fluoksetyna
GAF	Globalna ocena funkcjonowania (ang. <i>Global Assessment of Functioning</i>)
G-BA	niem. <i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAMA	Skala Oceny Lęku Hamiltona (ang. <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>)
HAMD/HRSD	Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>)
HAMD-17	17-elementowa skala Hamiltona
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>

HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IDS	inwentarz objawów depresyjnych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IVRS	Interaktywny System Odpowiedzi Głosowej
KLO	chlorowodorek klomipraminy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu Ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750 z późn. zm.)
LOCF	metoda analizy z przeniesieniem naprzód wyniku ostatniej obserwacji
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MADRS	skala depresji Montgomery-Åsberg (ang. <i>the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MDD	duże epizody depresji (ang. <i>major depressive disorder</i>)
MEI	Inwentarz Motywacji i Energii
MIA	mianseryna
MOK	moklobemid
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	nie dotyczy
NDRI	inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NRI	selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny
OC	obserwowane przypadki (ang. <i>observed cases</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PAR	paroksetyna
pCODR	ang. <i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PDD	Pojedyncza dawka dobową
PHARMAC	ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTP	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QIDS-SR	ang. <i>Quick Inventory of Depressive Symptomatology</i>
Q-LES-Q-SF	skrócona wersja Kwestionariusza Jakości Życia, Radości i Satysfakcji
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RIMA	odwracalny inhibitor monoaminooksydazy A
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2025 poz. 1557)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RWE	dowody pochodzące z rzeczywistej praktyki medycznej
SARI	inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny oraz antagonist receptorów 5-HT2
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)

SDS	Skala Niepełnosprawności Sheehan
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SER	sertralina
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMD	standaryzowana różnica średnich
SNRI	selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny ang. <i>Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>)
SSRI	selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>)
TCA / TLPD	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (ang. <i>Tricyclic Antidepressants</i>)
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
TIA	tianeptyna
TRA	trazodon
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	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. 2025 poz. 907, 1192)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WEN	wenlafaksyna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WOR	wortioksetyna
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.
YMRS	Skala Młodzieńczej Manii Younga (ang. <i>Young Mania Rating Scale</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.1.2. Ocena badań	36
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
5. Ocena analizy ekonomicznej	46
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	46
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	46
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2. Wyniki analizy progowej	49
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	49
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	52
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	53
6. Ocena analizy wpływu na budżet	54
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	54
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	54
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	55
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	55
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	56
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	58
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	59

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	60
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	61
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	62
10.	Źródła	64

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.11.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2411.2025.2.KKL
PLR.4500.2412.2025.2.KKL

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Bupropion Neuraxpharm (bupropionu chlorowodorek), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991454562
 - Bupropion Neuraxpharm (bupropionu chlorowodorek), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 300 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991450892
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie dużych epizodów depresji
-

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%
-

Grupa limitowa:

- 187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 150 mg, 30 tabl.:
 - 300 mg, 30 tabl.:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert Strasse. 23
40764 Langenfeld
Niemcy

Wnioskodawca

Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.
Poleczki 35
02-822 Warszawa
Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Bupropion Neuraxpharm (bupropion) we wskazaniu określonym stanem klinicznym, tj. leczenie dużych epizodów depresji. Produkt leczniczy Bupropion Neuraxpharm jest lekiem generycznym. Oryginalny preparat zawierający substancję czynną bupropion to produkt leczniczy Wellbutrin.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Bupropion Neuraxpharm jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Produkt leczniczy Bupropion Neuraxpharm nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono jego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej.

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Ustalona kategoria refundacyjna oraz poziom odpłatności nie budzą zastrzeżeń. Nie jest jasne czy w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy Bupropion Neuraxpharm będzie refundowany w ramach nowej czy istniejącej grupy limitowej. Wg wnioskodawcy nie ma podstaw do utworzenia osobnej grupy limitowej (nie wykazano, by stosowanie bupropionu dawało dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do innych leków przeciwdepresyjnych stosowanych w Polsce), jednocześnie nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do bupropionu. W związku z powyższym w analizie podstawowej wnioskodawcy założono, że Bupropion Neuraxpharm będzie finansowany w ramach grupy limitowej 187.0 „Leki przeciwdepresyjne – inne”, w której znajdują się leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny do bupropionu, ale o odmiennym mechanizmie działania. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym wnioskowany lek refundowany jest w nowej, odrębnej grupie limitowej.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Bupropion Neuraxpharm

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Bupropion Neuraxpharm (chlorowodorek bupropionu), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 30 tabl.							
Bupropion Neuraxpharm (chlorowodorek bupropionu), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 300 mg, 30 tabl.							

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

Problem zdrowotny

Epizod depresyjny (ICD-10: F32): Epizod depresyjny ciężki, bez objawów psychotycznych (ICD-10: F32.2): Epizod depresyjny ciężki, z objawami psychotycznymi (ICD-10: F32.3).

Zaburzenia depresyjne to grupa zaburzeń z dominującym objawem subiektywnie odczuwanego obniżenia nastroju (może nie być okazywane). Występują w przebiegu: zaburzeń nastroju (afektywnych), zaburzeń somatycznych, zaburzeń adaptacyjnych wywołanych trudną sytuacją, zatruc i działań niepożądanych leków, innych zaburzeń psychicznych, tj. zaburzenia schizoafektywne, depresja popsychotyczna, zaburzenia depresyjne i lękowe mieszane, neurastenia, zespoły abstynencyjne.

Epizod depresji jest najczęstszą postacią zaburzeń depresyjnych. Występuje w przebiegu nawracającej depresji i zaburzeń dwubiegowych. Prawidłowe rozpoznanie ma istotne znaczenie dla długoterminowej terapii.

Kryteria rozpoznania epizodu dużej depresji wg DSM-5 to występowanie, od pewnego i możliwego do ustalenia czasu, niemal codziennie i przez większą część dnia, jednocześnie przez ≥ 2 tyg., ≥ 5 z poniżej wymienionych objawów, w tym ≥ 1 z dwóch pierwszych:

- depresyjny nastrój;
- wyraźne zmniejszenie zainteresowania niemal wszystkimi czynnościami i/lub związanego z nimi uczucia przyjemności;
- wzmożone lub osłabione łaknienie bądź znaczny spadek (niezwiązany ze stosowaniem diety) lub przyrost masy ciała (np. 5% w ciągu miesiąca);
- bezsenność lub nadmierna senność;
- podniecenie lub spowolnienie psychoruchowe;

- uczucie zmęczenia lub utraty energii;
- poczucie własnej bezwartościowości lub nieuzasadnione poczucie winy;
- zmniejszenie sprawności myślenia, trudności w skupieniu uwagi lub podjęciu decyzji;
- nawracające myśli o śmierci (nie tylko obawy przed śmiercią);
- nawracające myśli samobójcze bez określonego planu, podejmowanie prób samobójczych lub posiadanie planu popełnienia samobójstwa.

Etiologia dużych epizodów depresji (MDD) nie jest jednoznacznie określona, a rozwój choroby związany jest z wieloma czynnikami m.in. uwarunkowaniami genetycznymi, stres, choroby współistniejące czy zmiany poziomu neuroprzekazników (tj. serotonina, dopamina, noradrenalina).

Čzęstość zachorowań na depresję corocznie rośnie. Szacuje się iż, ok. 300 mln osób na świecie choruje na duże epizody depresji. Wg WHO do 2030 r. MDD będzie na pierwszym miejscu pod względem obciążenia chorobowego.

Źródło: *Interna Szczeklika, Cui 2024, APD wnioskodawcy.*

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie wśród opcji terapeutycznych, wskazywanych w wytycznych klinicznych, w leczeniu dużych epizodów depresji u dorosłych wskazuje się leki przeciwdepresyjne o różnych mechanizmach działania m.in. fluoksetynę, fluwoksaminę, citalopram escitalopram, setralinę, paroksetynę, wenlafaksynę, duloksetynę, deswenlafaksynę, lewomilnacipran, milnacipran, mianserynę, mirtazapinę, moklobemid, agomelatynę, wortioteksynę czy wilazodon.

Jako komparatory dla produktu Bupropion Neuraxpharm wskazano inne leki przeciwdepresyjne podlegające refundacji w Polsce w docelowej populacji, tj. preparaty:

- duloksetyny, wenlafaksyny (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny);
- trazodonu (inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny oraz antagonist receptorów 5-HT₂);
- tianeptyny;
- agomelatyny (agonista receptorów MT₁ i MT₂ i antagonist receptorów 5-HT_{2C});
- klomipraminy (trójcykliczny lek przeciwdepresyjny);
- fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny, fluwoksaminy (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny);
- mianseryny (czteropierścieniowy lek przeciwdepresyjny);
- moklobemidu (odwracalny inhibitor monoaminooksydazy A);
- wortioteksetyny (antagonista receptorów 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, częściowy antagonist receptora 5-HT_{1B}, agonistą receptora 5-HT_{1A}).

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu otrzymano jedną opinię eksperta prof. dr hab. Pawła Zagożdżona, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie psychiatrii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Zagożdżon oszacował, iż populacja dorosłych pacjentów z dużym epizodami depresji, u których oceniana technologia byłaby stosowana w przypadku objęcia jej refundacją, wyniesie ok. 22,5 tys. osób. W opinii eksperta „bupropion daje efekty u pacjentów z depresją z „zahamowaniem”, „dobre efekty trwają zwykle 1–2 miesiące a potem zanikają”, a „po tym czasie pacjenci wymagają często zmiany leku na inny lub dołączenie kolejnego antydepresanta”. Dodatkowo prof. Zagożdżon wskazał, iż „zwiększenie dostępności cenowej mogłoby sprzyjać nadużyciom” i możliwe jest zastosowanie leku „w okresach wymagających intensywniejszego wysiłku intelektualnego lub pomocniczo w leczeniu ADHD (...) i bywa stosowany w leczeniu otyłości”. Ponadto w opinii eksperta populacją, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii, będą chorzy z depresją i towarzyszącymi zaburzeniami lękowymi ze względu na fakt, iż bupropion nie wykazuje działania przeciwlękowego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 pierwotnych badań z randomizacją oceniających skuteczność i bezpieczeństwo bupropionu w leczeniu ciężkich epizodów depresji u dorosłych: Weisler 1994

dla porównania bupropionu z trazodonem, Post 2006, Rush 2006, Thase 2006, Hawett 2009 i Hewett 2010 dla porównania bupropionu z wenlafaksyną oraz Rosso 2012 dla porównania z duloksetyną.

Ponadto, wnioskodawca włączył 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą (Pillinger 2025, Cipriani 2018, Wagner 2018, Cao 2022 oraz Kishi 2023) oraz 1 badanie RWE (Petimar 2024).

Opracowania pierwotne (Weisler 1994, Post 2006, Rush 2006, Thase 2006, Hewett 2009, Hewett 2010, Fakhri 2023, Rosso 2012)

W ramach oceny skuteczności analizowano wyniki następujących kwestionariuszy: GAF (ang. *Global Assessment of Functioning*); HRSD/HAM-D (ang. *Hamilton Rating Scale for Depression*); MADRS (ang. *Mongomery Asberg Depression Rating Scale*); CGI/CGI-S/CGI-I (ang. *Clinical Global Impression/ –Severity / – Improvement*), SDS (ang. *Sheehan Disability Scale*) oraz QIDS-SR (ang. *Quick Inventory of Depressive Symptomatology*).

W ramach wyników badania Weisler 1994 odnotowano istotnie statystycznie wyższe odsetki remisji ocenianej skali HAMD – zarówno w zakresie redukcji o $\geq 50\%$ na koniec leczenia (OR = 1,93 (95%CI: 1,07; 3,46)), jak i redukcji o $\geq 50\%$ z jednoczesnym wynikiem końcowym < 10 pkt., ocenianej metodą LOCF (OR = 1,75 (95%CI: 1,04; 2,93) w ramieniu bupropionu vs trazodon. Dla pozostałych parametrów nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic.

W badaniu Post 2006 odnotowano istotnie statystycznie różnice w zakresie ryzyka przejścia do hipomanii lub manii, ocenianego na podstawie CGI-BP ≥ 3 lub YMRS > 13 , a także na podstawie wzrostu nasilenia objawów o ≥ 2 punkty w skali CGI-B w ramieniu bupropionu vs wenlafaksyna. Dla pozostałych parametrów nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic.

W ramach wyników badania Thase 2006 odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek remisji wg HAMD-17 w grupie leczonej bupropionem vs w grupie leczonej wenlafaksyną, a także istotnie statystycznie wyższy odsetek odpowiedzi wg CGI-I w grupie leczonej bupropionem vs leczonej wenlafaksyną. Dla pozostałych parametrów nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic.

Z kolei, w badaniu Hewett 2010 w większości wyników wykazano porównywalną skuteczność pomiędzy badanymi grupami. Jednocześnie odnotowano istotnie statystycznie niższą redukcję wyników wg MADRS w ramieniu bupropionu, a także istotnie statystycznie niższy odsetek remisji wg MADRS oraz mniejszy wskaźnik odpowiedzi wg CGI-I w grupie bupropionu. Dla pozostałych parametrów nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic.

Dla pozostałych publikacji tj. Rush 2006, Hewett 2009, Fakhri 2023, Rosso 2012 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Odnosząc się do wyników uwzględnionych badań RCT: Thase 2006, Hewett 2009, Hewett 2010, Weisler 1994 różnica w zmianie wyniku HAMD pomiędzy ocenianymi grupami jedynie w przypadku badania Weisler 1994 prawdopodobnie przekroczyła MCID: BUP vs TRA = -16,1 (SE=bd) vs 12,8 (SE=bd) – wynosiła 3,3 pkt, w przypadku pozostałych badań była poniżej MCID.

Opracowania wtórne – przeglądy systematyczne (Cipriani 2018, Wagner 2018, Cao 2022, Kishi 2023, Pillinger 2025)

W badaniu Cipriani 2018 odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść bupropionu w porównaniu z trazodonem w zakresie odsetka odpowiedzi. Natomiast w publikacji Kishi 2023 wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść bupropionu w porównaniu z sertralina w zakresie oceny 6-miesięcznego odsetka nawrotów. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Wagner 2018 odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie odsetka odpowiedzi na korzyść wioteksyny. Należy jednak podkreślić, że siła dowodów została oceniona przez autorów przeglądu jako „niewystarczająca”.

W badaniu Pillinger 2025 odnotowano istotne statystycznie różnice w wybranych parametrach kardiometabolicznych pomiędzy bupropionem a poszczególnymi komparatorami. W grupie pacjentów stosujących bupropion wykazano m.in. większy wzrost masy ciała w porównaniu z agomelatyną oraz mniejszy w porównaniu z fluwoksaminą, mianseryną, trazodonem i wortioksetyną. W odniesieniu do tętna obserwowano niższe wartości w porównaniu z klompiraminą, natomiast wyższe w zestawieniu z fluwoksaminą i moklobemidem. Ponadto, wykazano niższe stężenia AST, ALT oraz bilirubiny w porównaniu z duloksetyną. Z kolei w odniesieniu do duloksetyny, paroksetyny oraz wenlafaksyny bupropion wiązał się z istotnie wyższym stężeniem bilirubiny. Pozostałe porównania nie wykazały istotnych statystycznie różnic.

W badaniu Cao 2022 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Badanie RWE (Petimar 2024)

W badaniu RWE Petimar 2024 wykazano, że spośród 7 leków (escitalopram, paroksetyna, duloksetyna, wenlafaksyna, citalopram, fluoksetyna, bupropion), które podlegały porównaniu z sertralina, jedynie wśród grupy pacjentów leczonej bupropionem odnotowano istotnie statystyczną redukcję masy ciała w całym okresie obserwacji. Terapia bupropionem wiązała się z 15% zmniejszeniem ryzyka wzrostu masy ciała o $\geq 5\%$ względem wyjściowej masy ciała. Poziom adherencji był również najwyższy w grupie pacjentów leczonych bupropionem i wynosił 41%.

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak przeprowadzenia własnego porównania pośredniego, w przypadkach, w których nie przedstawiono badań opisujących wyniki porównania bezpośredniego między ocenianą technologią a komparatorem. Ponadto, w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych strategia wyszukiwania zastosowana przez wnioskodawcę uwzględniała jedynie technologie opcjonalne zakwalifikowane do grupy limitowej 187.0 Leki przeciwdepresyjne – inne, tj. duloksetynę, wenlafaksynę, trazodon i tralentynę. Zdaniem analityków Agencji, przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien obejmować wszystkie technologie alternatywne uwzględnione w pozostałych analizach. Pominięcie części technologii opcjonalnych prowadzi do braku spójności w zakresie doboru komparatorów w analizie klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa

We wszystkich badaniach RCT oceniających bezpieczeństwo, tj. Weisler 1994, Thase 2006, Rush 2006, Hewett 2009 oraz Hewett 2010 większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Odsetek zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych był zbliżony między analizowanymi w badaniach grupami (tj. bupropion vs wenlafaksyna oraz bupropion vs trazodon), z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu Hewett 2010, gdzie mniejszy odsetek zdarzeń niepożądanych raportowaniu w ramieniu bupropionu (53%) niż w ramieniu wenlafaksyny (67%) oraz w badaniu Thase 2006, gdzie odnotowano mniejszy odsetek zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia w ramieniu bupropionu (61%) niż w grupie wenlafaksyny (99%).

W opracowaniach Cipriani 2018, Kishi 2023, Cao 2022 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych. Niemniej jednak, w publikacji Kishi 2023 wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść bupropionu w porównaniu z wenlafaksyną (RR: 7,63; 95%CI: 1,14; 71,43) w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy roczny koszt terapii preparatem Bupropion Neuraxpharm w przypadku przyjmowania dobowej dawki równej 300 mg (DDD wg WHO), wyniesie ok. █████ zł z perspektywy NFZ i będzie niższy od stosowania duloksetyny, mianseryny, moklobemidu, agomelatyny, wortioksetyny, klomipraminy i tianeptyny oraz wyższy od stosowania pozostałych komparatorów. Z perspektywy wspólnej roczny koszt terapii wnioskowanym lekiem wyniesie ok. █████ i będzie wyższy od stosowania każdego z przyjętych komparatorów.

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Cena zbytu netto za opakowanie Bupropion Neuraxpharm 150 mg i 300 mg, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt stosowania komparatora o najkorzystniejszym stosunku kosztów do efektów zdrowotnych (paroksetyna z perspektywy NFZ) wyniosła odpowiednio █████ natomiast z perspektywy wspólnej cena zbytu netto za opakowanie Bupropion Neuraxpharm 150 mg i 300 mg, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt sertraliny wyniosła █████. Oszacowane ceny są █████ od cen wnioskowanych.

Spośród scenariuszy analizy wrażliwości █████

W przypadku scenariuszy analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) największy wpływ na uzyskany koszt inkrementalny █████

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność wyników skuteczności klinicznej wnioskowanego leku. W związku z tym, że nie przedstawiono wyników badań dowodzących równorzędności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatorów, analiza minimalizacji kosztów nie powinna stanowić podstawowej techniki w AE.

Ponadto istnieje niepewność czy w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy Bupropion Neuraxpharm będzie refundowany w ramach nowej czy istniejącej grupy limitowej. W przeprowadzonym

w ramach analizy wrażliwości scenariuszu, w którym wnioskowany lek (Bupropion Neuraxpharm) refundowany jest w nowej, odrębnej grupie limitowej następuje [redacted] kosztów stosowania bupropionu z perspektywy płatnika publicznego.

Dodatkowo uwzględnienie obecności bupropionu na liście D2 Obwieszczenia MZ [redacted]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim (lata 2026–2027), z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, populacja pacjentów objęta leczeniem w scenariuszu nowym wyniesie [redacted] w pierwszym oraz [redacted] pacjentów w drugim roku refundacji.

Koszty całkowite w scenariuszu nowym wyniosą w I. roku ok. [redacted] zł (perspektywa płatnika publicznego) i ok. [redacted] zł (perspektywa wspólna). W II. roku koszty całkowite oszacowano na ok. [redacted] zł (perspektywa płatnika publicznego) oraz ok. [redacted] zł (perspektywa wspólna). Koszty inkrementalne w pierwszym roku analizy to ok.: 7,6 mln zł w perspektywie NFZ oraz 48,4 mln zł w perspektywie wspólnej (NFZ i pacjenta). W drugim roku analizy inkrementalne koszty wyniosą ok.: 10,8 mln zł i 66,8 mln zł w perspektywie NFZ oraz wspólnej.

W wariantcie minimalnym koszty inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej oszacowano na odpowiednio: ok. [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku. W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej oszacowano na odpowiednio: ok. [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku.

[redacted]
[redacted] z perspektywy NFZ – [redacted] w I. roku i [redacted] w II. roku oraz z perspektywy wspólnej – [redacted] w I. roku i [redacted] w II. roku.

[redacted] w I. roku i [redacted] w II. roku oraz z perspektywy wspólnej – [redacted] w I. roku i [redacted] w II. roku.

Dodatkowo uwzględnienie obecności bupropionu na liście D2 Obwieszczenia MZ [redacted]

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących leczenia dużych epizodów depresji z zastosowaniem bupropionu.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Produkt leczniczy Bupropion Neuraxpharm jest lekiem generycznym. Oryginalny preparat zawierający substancję czynną bupropion to produkt leczniczy Wellbutrin³.

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Bupropion Neuraxpharm (chlorowodorek bupropionu), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu: <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg, 30 tabl, GTIN: 05909991454562; • 300 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991450892.
Kod ATC	N06AX12
Droga podania	doustna
Dawkowanie	Zalecaną dawką początkową jest 150 mg podawane jeden raz na dobę. Optymalna dawka nie została ustalona w badaniach klinicznych. Jeżeli po 4 tygodniach leczenia dawką 150 mg nie jest widoczna poprawa, dawkę można zwiększyć do 300 mg podawanych raz na dobę.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bupropion jest selektywnym inhibitorem neuronalnego wychwytu zwrotnego amin katecholowych (noradrenaliny i dopaminy) z minimalnym wpływem na wychwyt zwrotny indoloamin (serotonina) i nie hamuje monoaminooksydazy. Mechanizm działania bupropionu jako leku przeciwdepresyjnego nie jest znany. Wydaje się jednak, że odbywa się on poprzez mechanizm noradrenergiczny i (lub) dopaminergiczny.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dużych epizodów depresji. Bupropion Neuraxpharm nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Bupropion Neuraxpharm u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.03.2021 (tabletki 300 mg), 28.05.2021 (tabletki 150mg). Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.03.2023.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Bupropion Neuraxpharm jest wskazany w leczeniu dużych epizodów depresji.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Bupropion Neuraxpharm 150 mg oraz ChPL Bupropion Neuraxpharm 300 mg.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP) <https://psychiatria.org.pl/>;
- European Psychiatric Association (EPA) <https://www.europsy.net/>;
- American Psychiatric Association (APA) <https://www.psychiatry.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>.

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.02.2026 roku. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2021–2026.

We wszystkich analizowanych dokumentach podkreślono, iż opcje terapeutyczne w leczeniu ciężkich epizodów depresji stanowią leki przeciwdepresyjne o różnych mechanizmach działania m.in. m.in. fluoksetynę, fluwoksaminę, citalopram, escitalopram, setralinę, paroksetynę, wenlafaksynę, duloksetynę, deswenlafaksynę, lewomilnacipran, milnacipran, mianserynę, mirtazapinę, moklobemid, agomelatynę, wortioteksynę czy wilazodon.

³ Huecker 2024 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470212/> (dostęp: 05.03.2026).

Bupropion został wymieniony jako jedna z opcji leczenia pierwszego rzutu ciężkich epizodów depresji u dorosłych pacjentów zarówno w polskich wytycznych PTP 2021, jak i zagranicznych, tj. kanadyjskich CANMAT 2023 (Poziom dowodów: 1) i amerykańskich: VA/DoD 2022 (Siła zalecenia: słabe) oraz ACP 2023 (Siła rekomendacji: silna).

Rekomendacje NICE 2022 wskazują ogólnie, że leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) są dobrze tolerowane i powinny być proponowane jako leki pierwszego wyboru, w przypadku większości pacjentów z nowym ciężkim epizodem depresji.

Ponadto zgodnie z informacjami zawartymi w analizowanych dokumentach, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA) powinny być rozpatrywane jako leki drugiego wyboru (PTP 2021 – poziom wiarygodności danych: 1, konsensus grupy ekspertów; CANMAT 2023 – poziom dowodów: 1; NICE 2022 – siła zalecenia: nie wskazano, VA/DoD 2022 – siła zalecenia: słabe).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTP 2021 (Polska)	<p>Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających</p> <p><u>Leki pierwszego wyboru</u></p> <p>Jako leczenie pierwszego wyboru mogą być stosowane leki o różnych mechanizmach działania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>, SSRI) (poziom wiarygodności danych: 1): <ul style="list-style-type: none"> ○ fluoksetyna 20–60 mg/d, wskazania: epizody dużej depresji, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne bulimia; ○ fluwoksamina 50–300 mg/d, wskazania: epizody dużej depresji, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne; ○ citalopram 10–40 mg/d, wskazania: epizody depresji, profilaktyka zaburzeń depresyjnych nawracających, zaburzenia lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez niej; ○ escitalopram 5–20 mg/d, wskazania: epizody dużej depresji, zaburzenia lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez niej, fobia społeczna, zaburzenia lękowe uogólnione, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne; ○ setralina 50–200 mg/d, wskazania: epizody dużej depresji, również z towarzyszącymi objawami lęku, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, lęk napadowy z agorafobią lub bez niej, pourazowe zaburzenia stresowe, fobia społeczna; ○ paroksetyna 10–60 mg/d, wskazania: ciężki epizod depresji, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zaburzenia lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez niej, fobia społeczna, zaburzenia lękowe uogólnione, zaburzenia stresowe pourazowe • selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. <i>Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>, SNRI) (poziom wiarygodności danych: 1): <ul style="list-style-type: none"> ○ wenlafaksyna 15–225 mg/d (max 375 mg/d), wskazania: wszystkie typy depresji (w tym zaburzenia depresyjne z lękiem), zapobieganie nawrotom depresji lub wystąpieniu nowych epizodów, uogólnione zaburzenia lękowe, fobia społeczna, zespół lęku napadowego z agorafobią lub bez niej; ○ duloksetyna 30–90mg/d (max 120 mg/d), wskazania: epizody dużej depresji, zaburzenia lękowe uogólnione, leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych; • inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny oraz antagonist receptorów 5-HT₂ (ang. <i>Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor</i>, SARI) (poziom wiarygodności danych: 1, konsensus grupy ekspertów): <ul style="list-style-type: none"> ○ tradozon 15–300 mg/d (max 600 mg/d), wskazania: zaburzenia depresyjne o różnej etiologii, w tym depresja przebiegająca z lękiem; • inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (ang. <i>Norepinephrine–Dopamine Reuptake Inhibitor</i>, NDRI) (poziom wiarygodności danych: 1, konsensus grupy ekspertów): <ul style="list-style-type: none"> ○ bupropion 150–300 mg/d, wskazania: leczenie dużych epizodów depresji (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu), leczenie uzależnienia od nikotyny (tabletki o przedłużonym uwalnianiu), wchodzi w skład preparatu złożonego (bupropion + naltrekson, stosowanego w leczeniu otyłości); • noradrenergiczne i specyficzne serotoninergerne leki przeciwdepresyjne (ang. <i>Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants</i>) (poziom wiarygodności danych: 1, konsensus grupy ekspertów): <ul style="list-style-type: none"> ○ mianseryna 30–90 mg/d (max 200 mg/d), wskazania: zespoły depresyjne; ○ mirtazapina 15–45 mg/d, wskazania: epizod dużej depresji; • odwracalny inhibitor monoaminooksydazy A (ang. <i>Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase</i>, RIMA) (poziom wiarygodności danych: 1, konsensus grupy ekspertów): <ul style="list-style-type: none"> ○ moklobemid 300–600 mg/d, wskazania: zaburzenia depresyjne, fobia społeczna; • leki działające wieloreceptorowo (poziom wiarygodności danych: 1, konsensus grupy ekspertów): <ul style="list-style-type: none"> ○ agomelatyna 20–50 mg/d, wskazania: epizody dużej depresji; ○ wortioksetyna 5–20 mg/d, wskazania: epizody dużej depresji.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leki drugiego wyboru</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki trójpierścieniowe (ang. <i>Tricyclic Antidepressants</i>, TCA/TLPD) Leki mają wysoką skuteczność w leczeniu objawów depresyjnych, ale ze względu na liczne objawy uboczne traktowane są jak leki drugiego rzutu (poziom wiarygodności danych: 1, konsensus grupy ekspertów): <ul style="list-style-type: none"> o klomipramina 150–300 mg/d, wskazania: stany depresyjne o różnej etiologii i symptomatologii, depresje w przebiegu schizofrenii (w skojarzeniu z neuroleptykiem) i zaburzeń osobowości, zespoły depresyjne związane z wiekiem, w przebiegu przewlekłych stanów bólowych i przewlekłych chorób psychosomatycznych, zespoły natręctw, fobie i napady lęku, dodatkowo: leczenie moczenia nocnego u dzieci po 5. r.ż. pod warunkiem wykluczenia przyczyn organicznych; o amitryptylina 150–300 mg/d, wskazania: duże zaburzenia depresyjne, ból neuropatyczny, profilaktyka przewlekłego napięciowego bólu głowy oraz profilaktyka migreny, dodatkowo: moczenie nocne u dzieci po 6. r.ż. w wypadku wykluczenia przyczyn organicznych oraz braku odpowiedzi na inne metody leczenia, w tym stosowanie leków rozkurczających i wazopresyny lub jej analogów; • selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny (ang. <i>Norepinephrine Reuptake Inhibitor</i>, NRI): <ul style="list-style-type: none"> o reboksetyna 4–8 mg/d (max 12 mg/d), wskazania: zespoły depresyjne. <p><i>Formułując zalecenia odnośnie do postępowania farmakologicznego u pacjentów z depresją w populacji osób dorosłych, eksperci przeanalizowali źródłowe zalecenia pod kątem możliwości ich zastosowania w Polsce. W przygotowanych prezentacjach przedstawiono aktualne zalecenia towarzystw naukowych i analizy piśmiennictwa dotyczące leczenia epizodów depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających z podziałem na leczenie epizodów ostrych i leczenie podtrzymujące oraz zalecenia dotyczące sposobu tworzenia wytycznych. Wzięto także pod uwagę wytyczne stworzone przy współpracy Naczelnej Izby Lekarskiej i Polskiego Towarzystwa Psychiatricznego opracowane według systemu klasyfikacji zaleceń GRADE, oraz zalecenia Konsultanta Krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych.</i></p>
<p>NICE 2022 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie depresji u dorosłych</p> <p><u>Leczenie nowego epizodu cięższej depresji</u></p> <p>Opcje terapeutyczne powinny być omówione z osobami, u których wystąpił nowy epizod ciężkiej depresji oraz dopasowane do preferencji i potrzeb klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • psychoterapia wraz z leczeniem farmakologicznym; • psychoterapia; • leczenie przeciwdepresyjne: <ul style="list-style-type: none"> o ocena poprawy objawów oraz występowanie działań niepożądanych zazwyczaj w ciągu 2 tygodni (w ciągu tygodnia u osób w wieku 18–25 lat lub z wysokim ryzykiem popełnienia samobójstwa); o leki zazwyczaj przyjmowane są przez okres 6 miesięcy; o proponowane leki: SSRI, SNRI lub inne leki przeciwdepresyjne, jeśli jest to wskazane na podstawie wcześniejszej historii klinicznej i leczenia; o SSRI są ogólnie dobrze tolerowane, mają dobry profil bezpieczeństwa i powinny być traktowane jako lek pierwszego wyboru dla większości osób; o trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA) są niebezpieczne w przypadku przedawkowania, najlepszy profil bezpieczeństwa potwierdzono w przypadku lofepraminy; • poradnictwo; • instruowana samopomoc; • zajęcia grupowe. <p><u>Leczenie kolejnej linii</u></p> <p>W przypadku braku lub ograniczonej odpowiedzi na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi, należy omówić dalsze opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodanie zajęć grupowych (ćwiczeń fizycznych); • zmiana leczenia poprzez rozpoczęcie psychoterapii; • kontynuacja farmakoterapii ze zwiększeniem dawki lub zmianą leku: <ul style="list-style-type: none"> o zwiększenie dawki leku (w zakresie dopuszczalnym przez pozwolenie na dopuszczenie do obrotu), jeśli lek jest dobrze tolerowany. Należy pamiętać, że wyższe dawki leków przeciwdepresyjnych mogą nie być bardziej skuteczne i mogą zwiększać częstotliwość i nasilenie działań niepożądanych. Należy zapewnić obserwację i częste monitorowanie objawów i działań niepożądanych po zwiększeniu dawki; o zmianę na inny lek z tej samej klasy (na przykład inny SSRI); o zmianę na lek innej klasy (na przykład SSRI, SNRI, TCA lub inhibitor MAO); • zmiana leczenia poprzez zastosowanie leków wraz z psychoterapią; • wytyczne NICE zalecają stosowanie wortioksetyny jako opcji terapeutycznej w przypadku braku lub ograniczonej odpowiedzi na co najmniej 2 leki przeciwdepresyjne stosowane w bieżącym epizodzie. <p><i>Siła zaleceń: nie wskazano.</i></p>
<p>CANMAT 2023 (Kanada)</p>	<p>Leczenie ciężkich epizodów depresji u dorosłych</p> <p>Pierwszym wyborem może być dowolny lek przeciwdepresyjny pierwszego rzutu, biorąc pod uwagę skuteczność, potencjalne działania niepożądane, obraz kliniczny, koszt i preferencje pacjenta.</p> <p>W przypadku pacjentów powyżej 65 roku życia SSRI mogą być mniej skuteczne, a SNRI, takie jak duloksetyna, mogą być bardziej skuteczne (Poziom dowodów: 3).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku młodych pacjentów w wieku do 25 lat równowaga między skutecznością, działaniami niepożądanymi i ryzykiem wystąpienia objawów związanych z odstawieniem może przemawiać za stosowaniem fluoksetyny lub agomelatyny zamiast innych leków przeciwdepresyjnych (Poziom dowodów: 4).</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leków przeciwdepresyjnych:</u></p> <p>Pierwsza linia leczenia (Poziom dowodów: 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SSRI: <ul style="list-style-type: none"> ○ fuloksetyna 20–60 mg/d; ○ fluwoksamina 100–300 mg/d; ○ citalopram 20–40 mg/d; ○ escitalopram 10–20 mg/d; ○ setralina 50–200 mg/d; ○ paroksetyna 20–50 mg/d; • SNRI: <ul style="list-style-type: none"> ○ wenlafaksyna 75–225 mg/d; ○ duloksetyna 60–120mg/d; ○ deswenlafaksyna 50–100 mg/d; ○ lewomilnacipran 40–120 mg/d; ○ milnacipran 30–90 mg/d; • NDRI: <ul style="list-style-type: none"> ○ bupropion 150–450 mg/d; • antagonist receptorów 5-HT₂: <ul style="list-style-type: none"> ○ mirtazapina 30–60 mg/d; ○ mianseryna 30–90 g/d; • leki wieloreceptorowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ wilazodon 20–40 mg/d; ○ wortioksetyna 10–20 mg/d; ○ agomelatyna 25–50 mg/d. <p>Druga linia leczenia (Poziom dowodów: 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • TCA: <ul style="list-style-type: none"> ○ klomipramina 150–300 mg/d; ○ amitryptylina 75–300 mg/d; ○ dezypramina 100–300 mg/d; ○ doksepina 75–300 mg/d; ○ imipramina 15–300 mg/d; ○ nortryptylina 75–150 mg/d; ○ protryptylina 30–60 mg/d; ○ trimipramina 75–300 mg; • RIMA: <ul style="list-style-type: none"> ○ moklobemid 150–450 mg/d; • inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny oraz antagonist receptorów 5-HT₂: <ul style="list-style-type: none"> ○ tradozon 15–400 mg/d; ○ nefazodon 300–600 mg/d; • leki wieloreceptorowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ kwetiapina 150–300 mg/d; ○ deksmetorfan–bupropion 45mg/105–90 mg/210mg/d (Poziom dowodów: 2); • inhibitor MAO-B: <ul style="list-style-type: none"> ○ selegilina 6–12 mg/d; <p>Trzecia linia leczenia (Poziom dowodów: 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor MAO: <ul style="list-style-type: none"> ○ fenelzyna 45–90 mg/d; ○ tranilcypromina 30–60 mg/d; • NRI: <ul style="list-style-type: none"> ○ reboksetyna 8–12 mg/d. <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p>1 – wysokiej jakości metaanaliza z wąskimi przedziałami ufności i/lub 2 lub więcej RCT z odpowiednią wielkością próby, najlepiej kontrolowanych placebo.</p> <p>2 – metaanaliza o niższej jakości z szerokimi przedziałami ufności i/lub jednym lub więcej RCT z odpowiednią wielkością próby.</p> <p>3 – RCT z małą próbą lub nierandomizowane, kontrolowane badania prospektywne lub wysokiej jakości badania retrospektywne.</p> <p>4 – Opinia/konsensus ekspertów.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>VA/DoD 2022 (USA)</p>	<p>WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ W LECZENIU CIĘŻKICH EPIZODÓW DEPRESJI</p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przy wyborze farmakoterapii pierwszej linii lub w przypadku pacjentów, którzy wcześniej dobrze reagowali na farmakoterapię, sugerujemy zaproponowanie jednego z poniższych leków (Siła zalecenia: słabe; kategoria: zweryfikowane, nowo zastąpione): <ul style="list-style-type: none"> ○ bupropion; ○ mirtazapina; ○ SNRI; ○ trazodon, wilazodon lub wortioksetyna; ○ SSRI. • Przy wyborze początkowej farmakoterapii odradzamy stosowanie (Siła zalecenia: słabe; kategoria: zweryfikowane, nowo dodane): <ul style="list-style-type: none"> ○ esketaminy ○ ketaminy ○ inhibitorów MAO ○ nefazodonu ○ Trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCA). • W przypadku pacjentów z MDD, którzy wykazali częściową odpowiedź lub brak odpowiedzi na odpowiednią próbę wstępnej farmakoterapii, sugerujemy (Siła zalecenia: słabe; kategoria: zweryfikowane, zmienione): <ul style="list-style-type: none"> ○ zmianę na inny lek przeciwdepresyjny (w tym TCA, inhibitory MAO lub esketaminę, ketaminę, nefazodon) ○ psychoterapię; ○ wzmocnienie farmakoterapii psychoterapią; ○ wzmocnienie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji. • W przypadku pacjentów z MDD, u których nastąpiła remisja po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych, zalecamy kontynuowanie leczenia lekami przeciwdepresyjnymi w dawkach terapeutycznych przez co najmniej sześć miesięcy, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby (Siła zalecenia: silne; kategoria: niezwyfikowane, niezmiennona). <p><i>Grupa robocza wykorzystwała GRADE (ang. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) do opracowania każdego zalecenia i określenia jego siły.</i></p>
<p>ACP 2023 (USA)</p>	<p>Niefarmakologiczne i farmakologiczne metody leczenia dorosłych w ostrej fazie dużych epizodów depresji</p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACP rekomenduje terapię poznawczo-behawioralną lub leki przeciwdepresyjne drugiej generacji u pacjentów w ostrej fazie umiarkowanej lub ciężkiej depresji (Siła rekomendacji: silna; dowody o umiarkowanej pewności). • ACP sugeruje jedną z poniższych opcji dla pacjentów w ostrej fazie umiarkowanej lub ciężkiej depresji, którzy nie zareagowali na początkowe leczenie odpowiednią dawką leku przeciwdepresyjnego drugiej generacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmianę na terapię poznawczo-behawioralną lub jej uzupełnienie (Rekomendacja warunkowa; dowody o niskim stopniu pewności) ○ zmianę na inny lek przeciwdepresyjny drugiej generacji lub uzupełnienie leczenia drugim lekiem farmakologicznym (Rekomendacja warunkowa; dowody o niskim stopniu pewności) <p>Leki przeciwdepresyjne drugiej generacji (ang. <i>Second-Generation Antidepressants, SGA</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ SSRI: citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna, sertralina; ○ SNRI: deswenlafaksyna, duloksetyna, lewomilnacipran, wenlafaksyna, ○ inne: bupropion, mirtazapina, nefazodon, trazodon, wilazodon, wortioksetyna. <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>Silna (ACP rekomenduje) – pewność, że korzyści przewyższają ryzyko i obciążenie i odwrotnie; ma zastosowanie u większości pacjentów w większości przypadków;</i></p> <p><i>Warunkowa (ACP sugeruje) – korzyści prawdopodobnie przewyższają ryzyko i obciążenie i odwrotnie, ale występuje niepewność; ma zastosowanie u wielu pacjentów, ale może się różnić w zależności od okoliczności lub wartości i preferencji pacjentów.</i></p> <p><i>Pewność dowodów:</i></p> <p><i>Wysoka – Pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu (interwencja „prowadzi do” efektu);</i></p> <p><i>Umiarkowana – Umiarkowana pewność co do oszacowania efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie jest zbliżony do oszacowanego, ale istnieje istotna możliwość, że różni się on w znacznym stopniu (interwencja „prawdopodobnie prowadzi do” efektu);</i></p> <p><i>Niska – Pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona: prawdziwy efekt może znacząco różnić się od oszacowanego efektu (interwencja „może prowadzić do” efektu).</i></p>

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • 187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne: <ul style="list-style-type: none"> ○ trazodon, ○ duloksetyna, ○ wenlafaksyna ○ tianeptyna; • 225.1, Leki przeciwdepresyjne – agomelatyna; • 183.0, Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ chlorowoderek ○ klomipraminy; • 184.0, Leki przeciwdepresyjne – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny: <ul style="list-style-type: none"> ○ fluoksetyna, ○ paroksetyna, ○ sertralina, ○ maleinian fluwoksaminy; • 225.0, Leki przeciwdepresyjne – mianseryna; • 227.0, Leki przeciwdepresyjne – inhibitory MAO -moklobemid; • 225.2, Leki przeciwdepresyjne – wortioksetyna. 	TAK	<p>„Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi. Komparatory w niniejszej analizie stanowią zatem inne leki przeciwdepresyjne refundowane w Polsce w docelowej populacji (lub jej podgrupie).”</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Wybrane przez wnioskodawcę komparatory stanowią aktualny standard leczenia w praktyce klinicznej, co potwierdzają wytyczne praktyki klinicznej oraz opinia eksperta (wg opinii KW w dziedzinie psychiatrii najczęściej stosowane są leki z grupy SSRI, a wenlafaksyna stanowi najskuteczniejszą opcję leczenia w przypadku ciężkich postaci depresji. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne czy inhibitory MAO zaś stosowane są jako leki drugiego/trzeciego rzutu przy nietolerancji SSRI lub SNRI).</p> <p>Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że w AKL wnioskodawcy przegląd systematyczny badań pierwotnych ograniczono do komparatorów zakwalifikowanych do grupy limitowej 187.0. Leki przeciwdepresyjne – inne. W opinii analityków Agencji strategia wyszukiwania badań pierwotnych powinna obejmować wszystkie wskazane przez wnioskodawcę komparatory, analogicznie jak w przypadku strategii wyszukiwania badań wtórnych.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy (wiek 18 lat i powyżej) z dużymi epizodami depresji	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	–
Interwencja	Bupropion (niezależnie od dawkowania)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	–
Komparatory	Inne leki przeciwdepresyjne finansowane w Polsce (u osób dorosłych): duloksetyna, wenlafaksyna, trazodon, tianeptyna, agomelatyna, klomipramina, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, fluoksamina, mianseryna, moklobemid, wortioksetyna (niezależnie od dawkowania).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych strategia wyszukiwania wnioskodawcy uwzględniła jedynie technologie opcjonalne zakwalifikowane do grupy limitowej 187.0 Leki przeciwdepresyjne – inne, tj. duloksetyna, wenlafaksyna, trazodon i tiapentyna. Ponadto, włączone badania pierwotne nie uwzględniają jednej z technologii opcjonalnej, tj. tianeptyna. Zdaniem analityków Agencji, przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien obejmować wszystkie alternatywne technologie uwzględnione w pozostałych analizach.
Punkty końcowe	W ramach oceny skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> Hamilton Depression Rating Scale (HDRS/Ham-D) – preferowana wersja składająca się z 17 pozycji, Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Clinical Global Impression (CGI) – CGI-Severity (CGI-S) i/lub CGI-Improvement (CGI-I), Sheehan Disability Scale (SDS). W ramach oceny bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane łącznie (w tym ciężkie ZN i ZN prowadzące do przerwania leczenia/ badania). 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	–
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną. W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie bupropionu w docelowej populacji. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono 	<ul style="list-style-type: none"> Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji. Opracowania wtórne niesystematyczne (tj. jeśli przegląd doniesień nie był wykonany w 2 lub więcej bazach danych badań opublikowanych), bez metaanalizy wyników, przedstawiające wyniki jedynie vs nieaktywny komparator (placebo) lub nieprzedstawiające wydzielonych wyników dla poszczególnych leków, w tym bupropionu, dla których dostępne 	–

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie do rodzaju lub obecności komparatora.</p> <ul style="list-style-type: none"> Do przeglądu badań/opracowań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo (lub efektywność praktyczną) bupropionu w docelowej populacji w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami przy zastosowaniu metaanalizy, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych. Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji). Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. 	<p>są tylko protokoły (tj. brak wyników), opublikowane przed 2015 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych a nie pełnotekstowej publikacji. Badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych. Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia. Badania porównujące różne dawki bupropionu. Badania dla połączenia bupropionu z dekstrometorfanem (jest to oddzielny produkt leczniczy). Badania dedykowane specyficznym podgrupom/subpopulacjom (np. osoby starsze lub ze schorzeniem towarzyszącym, lub po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii). Niewłaściwy cel badania. Badania typu naprzemiennego (<i>crossover</i>). Dedykowane w całości innym rasom niż biała. W przypadku badań RCT porównanie z innymi lekami niż trazodonem, tianeptyną, wenlafaksyną lub duloksetyną. 	
Inne kryteria	–	–	–

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 pierwotnych badań z randomizacją oceniających skuteczność i bezpieczeństwo bupropionu w leczeniu ciężkich epizodów depresji u dorosłych: Weisler 1994 dla porównania bupropionu z trazodonem, Post 2006, Rush 2006, Thase 2006, Hawett 2009 i Hewett 2010 dla porównania bupropionu z wenlafaksyną oraz Rosso 2012 dla porównania z duloksetyną.

Ponadto, wnioskodawca włączył 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą (Pillinger 2025, Cipriani 2018, Wagner 2018, Cao 2022 oraz Kishi 2023) oraz 1 badanie RWE (Petimar 2024).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 23.02.2026 r.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
bupropion vs trazodon				
<p>Weisler 1994 <u>Źródło finansowania:</u> Grant z Burroughs Wellcome Co.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane (1:1), podwójnie zaślepienie badanie III fazy; • Przeprowadzone w dwóch ośrodkach w USA; • Hipoteza: brak danych; • Badanie składało się z 2 faz: najpierw wstępna faza z placebo (przeprowadzona metodą pojedynczo ślepej próby), następnie faza randomizacji do BUP i TRA stosowanych 6 tyg. (przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby). 	<p><u>Grupa interwencji:</u> Bupropion w dawce od 225 do 450 mg/doba</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> trazodon w dawce od 150 do 400 mg/doba</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Ze 143 pacjentów poddanych fazie wstępnej 124 randomizowano (z czego 111 oceniono w analizie skuteczności, 122 w ocenie bezpieczeństwa)*</p> <p>bupropion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci randomizowani: 61 • Populacja bezpieczeństwa: 60 • Ocena skuteczności: 52 <p>trazodon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci randomizowani: 63 • Populacja bezpieczeństwa: 62 • Ocena skuteczności: 59 	<p>Pacjenci ambulatoryjni z umiarkowaną lub ciężką depresją</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku co najmniej 18 lat; • spełniający kryteria DSM-III-R dużej depresji (pojedynczego epizodu lub nawracających), które nie nakładało się na dystymię ani nie było wtórne do innego, wcześniej istniejącego schorzenia psychicznego lub medycznego; • aktualnie doświadczające niepsychotycznego epizodu dużej depresji trwającego ≥ 4 tyg. – ≤ 2 lata,; • z oceną ≥ 20 na 21-elementowej skali HAMD • uważani za odpowiednich (pod względem klinicznym) do zastosowania BUP i TRA. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z predyspozycją do napadów padaczkowych (np. w wywiadzie napady padaczkowe, zaburzenia napadowe, guz mózgu, znaczny uraz głowy lub stosujący leczenie mogące obniżyć próg drgawkowy); • w wywiadzie lub aktualna arytmia komorowa, bulimia lub jadłowstręt psychiczny; • mężczyźni z priapizmem w wywiadzie lub leczeni lekami związanymi z priapizmem; • z jakimkolwiek niestabilizowanym schorzeniem medycznym; • kobiety w ciąży, karmiące lub niezgadające się na akceptowane metody antykoncepcji; • z historią nadużywania od alkoholu lub innych substancji w ostatnim roku; 	<p>W badaniu nie zdefiniowano pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych.</p> <p>W badaniu oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 21-elementowa skala HAMD, CGI-S, CGI-I, HAMA (oceniane na cotygodniowych wizytach). • Odsetek odpowiedzi wg HAMD (1) zmniejszenie całkowitego wyniku w skali HAM-D o 50% lub więcej między początkiem badania a momentem przerwania leczenia oraz 2) zmniejszenie o 50% lub więcej z wynikiem < 10 w momencie przerwania leczenia) i CGI-I (tj. ocena znaczna poprawa lub bardzo znaczna poprawa w momencie przerwania leczenia). • Masa ciała, parametry życiowe (ciśnienie i puls). • Zdarzenia niepożądane (<i>adverse experiences</i>).

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> • przyjmowali jakiegokolwiek lek psychoaktywny w ciągu 1 tygodnia od fazy leczenia (2 tygodnie w przypadku inhibitorów monoaminooksydazy lub protryptyliny i 4 tygodnie w przypadku fluoksetyny lub jakiegokolwiek leku badanego); • byli wcześniej leczeni bupropionem lub trazodonem; • aktualnie przyjmowali digoksynę lub fenytoinę; • nie byli zdolni do spontanicznej rozmowy lub aktywności; • byli uznani za osoby z aktywnymi skłonnościami samobójczymi na podstawie oceny badacza.** 				
bupropion vs wenlafaksyna				
<p>Post 2006 <u>Źródło finansowania:</u> Stanley Medical Research Institute, National Institute of Mental Health</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane (1:1:1), podwójnie zaślepienie badanie III fazy; • Wieloośrodkowego w USA (na podstawie afiliacji autorów przeglądu); • Hipoteza: brak danych; • Czas trwania: 10 tyg. 	<p><u>Grupa interwencji:</u> Bupropion 75–450 mg/doba</p> <p><u>Grupa kontrolna 1:</u> Wenlafaksyna 37,5–375 mg/doba</p> <p><u>Grupa kontrolna 2:</u> Sertralina 50-200 mg/doba</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Bupropion: 51 Wenlafaksyna: 58 Sertralina: 65</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> leki przeciwdepresyjne były stopniowo zwiększane do maksymalnych dawek w oparciu o tolerancję działań niepożądanych oraz decyzję kliniczną podczas 10-tygodniowego okresu badania. Pacjenci podlegali ocenie co tydzień przez pierwsze 2 tyg., a następnie co 2 tyg. przez cały 10-tyg. okres leczenia.</p>	<p>Dorośli pacjenci z dużym epizodem depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, II lub nieokreślonej</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • spełniający kryteria depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego wg DSM-IV; • wynik co najmniej 16 pkt w skali Skali Objawów Depresyjnych – IDS (ang. <i>Inventory of Depression Symptomatology</i>) <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena nasilenia depresji co najmniej 3 w Skali Wrażenie Globalnego dla Zaburzenia Dwubiegunowego CGI-BP (ang. <i>Clinical Global Impression for Bipolar Disorder</i>) <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • lekarz uznał konieczność leczenia epizodu depresyjnego ze względu na jego wpływ na funkcjonowanie pacjenta. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, u których stwierdzono klinicznie istotny poziom manii, tj. wynik 	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie; • Remisja; • Przejście do manii lub hipomanii.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Rush 2006 <u>Źródło finansowania:</u> University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, National Institute of Mental Health with National Institutes of Health.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane (1:1:1), podwójnie zaślepione badanie III fazy; • Wieloośrodkowe (przeprowadzone w 18 placówkach podstawowej opieki zdrowotnej oraz w 23 ośrodkach opieki psychiatrycznej w USA); • Hipoteza: brak danych; • Czas leczenia: do 14 tyg.: <ul style="list-style-type: none"> ○ bupropion: 8,3 tyg.; ○ wenlafaksyna: 9,3 tyg. 	<p><u>Grupa interwencji:</u> bupropion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg/doba przez pierwsze 7 dni; • 200 mg/doba od 8 do 27 dnia; • 300 mg/doba od 28 do 41 dnia; • 400 mg od 42 dnia. <p><u>Grupa kontrolna 1:</u> sertralina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 mg/doba; następnie • 100 mg/doba w dniu 14; • 150 mg/doba w dniu 28; • 200 mg/doba w dniu 63. <p><u>Grupa kontrolna 2:</u> wenlafaksyna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 37,5 mg/doba przez pierwsze 7 dni; • 75 mg/doba od 8 do 14 dnia; • 150 mg/doba od 15 do 27 dnia; • 225 mg/doba od 28 do 41 dnia; • 300 mg/doba od 42 do 62 dnia; • 375 mg/doba od dnia 63 wzwyż. <p><u>Liczba pacjentów:</u> bupropion: 239 sertralina: 238 wenlafaksyna: 250</p>	<p>co najmniej 14 pkt w skali YMRS (ang. <i>Young Mania Rating Scale</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena nasilenia manii co najmniej 3 w CGI-BP (ang. <i>Clinical Global Impression for Bipolar Disorder</i>) <p>Dorośli pacjenci ambulatoryjni niepsychotycznymi, dużymi epizodami depresji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-75 lat; • wynik 14 lub wyższy w 17-pozycyjnej Skali Depresji Hamiltona; • początkowe leczenie farmakologiczne jest klinicznie zasadne; • spełnia kryteria DSM-IV dla pojedynczego lub nawracającego epizodu dużej depresji (MDD) bez objawów psychotycznych. • pacjenci z myślami samobójczymi mogą zostać włączeni, o ile leczenie ambulatoryjne jest uznane przez klinicystę za bezpieczne. Mogą być również włączeni pacjenci z większością ogólnych schorzeń somatycznych (GMCs, ang. general medical conditions). <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • historia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (kiedykolwiek); • historia schizofrenii, zaburzenia schizoafektywnego lub psychozy (kiedykolwiek); • obecnie występująca anoreksja nervosa lub bulimia nervosa; • obecnie występujące pierwotne zaburzenie obsesyjno-kompulsywne; • historia jednoznacznej nietolerancji lub braku efekty po odpowiedniej próbie co najmniej jednego leku protokołowego; • brak odpowiedzi na odpowiednią próbę leczenia SSRI (citalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina) w obecnym epizodzie MDD 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HRSD - Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • QIDS-SR-16 – Krótki Kwestionariusz Objawów Depresyjnych – wersja oceniana przez klinicystę (ang. <i>Quick Inventory of Depressive Symptomatology -Clinical Rated</i>). • FIBSER - Skala oceny częstości, nasilenia i uciążliwości działań niepożądanych (ang. <i>Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects Rating</i>).

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach pierwszego etapu wszyscy pacjenci otrzymali cytalopram jako leczenie początkowe. Do drugiego etapu kwalifikowano pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji (wynik powyżej 5 w QID-C-16 podczas ostatniej wizyty pierwszego etapu) lub nie tolerowali cytalopramu.</p>	
<p>Thase 2006 <u>Źródło finansowania:</u> Glaxo Smith Kline</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane (1:1), podwójnie zaślepienie badanie III fazy; • Przeprowadzone w min. trzech ośrodkach w USA • Hipoteza: <i>superiority</i>; • Dane zbierano od sierpnia 2004 r. do maja 2005 r. • Badanie składało się z 3 faz: <ul style="list-style-type: none"> – fazy przesiewowej (trwająca 1-2 tyg.) – fazy leczenia (trwająca 12 tyg.) – fazy zmniejszania dawki (trwająca do 2 tyg.) 	<p><u>Grupa interwencji:</u> bupropion XL (Wellbutrin XR) w dawce docelowej 300–450 mg/doba***</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> wenlafaksyna XR (Effexor XR) w dawce docelowej 150–225 mg/doba***</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> bupropion XL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena bezpieczeństwa: 168 • Ocena skuteczności: 140 <p>wenlafaksyna XR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena bezpieczeństwa: 174 • Ocena skuteczności: 164 <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizach bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Z kolei w analizach skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa, u których wykonano ocenę CSFQ na początku badania i co najmniej jedną ocenę po rozpoczęciu badania.</p>	<p>Seksualnie aktywni dorośli pacjenci ambulatoryjni z depresją</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ambulatoryjni w wieku 18 lat i starsi spełniający kryteria aktualnego dużego epizodu depresji; • aktualny epizod musiał trwać co najmniej 8 tygodni, ale nie dłużej niż 2 lata; • uczestnicy badania musieli uzyskać wynik co najmniej 17 punktów w HAMD-17 oraz wynik co najmniej 4 (stan umiarkowany) w CGI-S zarówno podczas wizyty przesiewowej, jak i wizyty początkowej; • wynik w skali HAMD-17 nie mógł wzrosnąć ani spaść o więcej niż 25% między wizytą przesiewową a wizytą początkową; • uczestnicy badania musieli być aktywni seksualnie, co oznaczało podejmowanie aktywności seksualnej (w tym masturbacji) prowadzącej do orgazmu co najmniej raz na 2 tygodnie na początku badania i przewidywanie kontynuowania aktywności seksualnej na poziomie co najmniej takim lub wyższym w trakcie trwania badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • z badania wykluczono osoby, u których w przeszłości lub obecnie rozpoznano chorobę afektywną dwubiegunową, zaburzenia psychiczne, jądłowstręt psychiczny lub bulimie albo inne poważne zaburzenia psychiczne; • inne kryteria wykluczenia obejmowały: nadużywanie alkoholu lub substancji 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia seksualne – dokładniej samoocena funkcjonowania seksualnego mierzona za pomocą CSFQ (w wersji męskiej i żeńskiej) <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność w leczeniu depresji (wg skali HAMD-17 [ocenę uzyskaną za pomocą telefonicznego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej], CGI-S i CGI-I [oceniane przez klinicystów]) • ogólna tolerancja – ocena bezpieczeństwa obejmowała spontanicznie zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, parametry życiowe oraz masę ciała (tylko na początku i w 12. tygodniu) <p><u>Definicje odpowiedzi / remisji:</u> odpowiedź na podstawie 50% lub większej redukcji w skali HAMD-17, odpowiedź na podstawie oceny „znaczna lub bardzo duża poprawa” w skali CGI-I oraz remisja na podstawie całkowitego wyniku w skali HAMD-17 mniejszego lub równego 7.</p>

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			psychoaktywnych, niestabilny stan zdrowia oraz zaburzenia napadowe; <ul style="list-style-type: none"> wykluczeni zostali również pacjenci, którzy przyjmowali bupropion lub wenlafaksynę w ciągu 6 miesięcy poprzedzających ocenę; nie zezwalano na stosowanie leków psychotropowych w ciągu 2 tygodni od badania początkowego (4 tygodni w przypadku fluoksetyny) 	
Hewett 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane (1:1:1), podwójnie zaślepione badanie III fazy, z grupą placebo oraz aktywną grupą kontrolną, z elastyczną dawką leków aktywnych; Wieloośrodkowe (50 – faza przesiewowa/ 49 – faza randomizacji), w tym ośrodki w Polsce; Hipoteza: <i>superiority</i>; Dane zbierano od maja 2004 r. do czerwca 2005 r.; Badanie składało się z 4 faz: <ul style="list-style-type: none"> fazy przesiewowej (trwająca do 2 tyg.) fazy leczenia (trwająca 8 tyg.) faza odstawienia leku (do 1 tyg.) obserwacja bezpieczeństwa (do 3 tyg.) 	<u>Grupa interwencji:</u> bupropion XR (Wellbutrin XR) w dawce 150–300 mg/doba <u>Grupa kontrolna:</u> wenlafaksyna XR (Effexor XR) w dawce 75–150 mg/doba <u>Liczba pacjentów:</u> bupropion XR: <ul style="list-style-type: none"> Ocena bezpieczeństwa: 187 Ocena skuteczności: 187 wenlafaksyna XR: <ul style="list-style-type: none"> Ocena bezpieczeństwa: 187 Ocena skuteczności: 185 placebo: <ul style="list-style-type: none"> Ocena bezpieczeństwa: 197 Ocena skuteczności: 197 <u>Wyjaśnienie:</u> charakterystykę pacjentów i ocenę bezpieczeństwa podsumowano na podstawie populacji bezpieczeństwa, która składała się ze wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku; populacja obejmująca wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa z oceną wyjściową (na początku badania) i co najmniej jedną oceną całkowitego wyniku MADRS po rozpoczęciu leczenia, została wykorzystana do analizy wszystkich wyników dotyczących skuteczności i wyników zdrowotnych;	Dorośli pacjenci ambulatoryjni z dużymi epizodami depresji <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> dorośli (w wieku 18-64 lat) spełniający kryteria DSM-IV dla MDD (przez min. 8 tyg.) z minimalnym wynikiem całkowitym ≥ 18 w 17-elementowej Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAMD-17; na wizycie przesiewowej i początkowej w ocenie IVRS – ocena ta nie mogła zmniejszyć się ani zwiększyć o więcej niż 25% między wizytami); wynik ≥ 4 w skali CGI-S (zarówno w fazie przesiewowej, jak i na początku badania); pacjenci z chorobami współistniejącymi mogli zostać włączeni do badania, jeśli ich stan był stabilny przez co najmniej 3 miesiące <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze skłonnościami samobójczymi w dowolnym momencie lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy; osoby z jądłowstrętem psychicznym lub bulimią (w ciągu ostatnich 12 miesięcy), zaburzeniami psychiatrycznymi, zawałem mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, napadami padaczkowymi lub ciśnieniem krwi $\geq 150/95$ mmHg; przyjmowanie bupropion lub wenlafaksynę w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub wystąpienie istotnych działań niepożądanych na którykolwiek 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 8. tygodniu w całkowitym wyniku wg LOCF w Skali Oceny Depresji Montgomery-Asberg (MADRS). <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> Skuteczność oceniano w skali MADRS, CGI-I, CGI-S, HAMA – na początku oraz w tyg. 1., 2., 4., 6. i 8. <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana całkowitego wyniku MADRS od początku badania do 8. tygodnia; wyniki MADRS w zakresie zgłaszanego/ obserwowanego smutku (punkt 2), znużenia (punkt 7) i trudności z koncentracją (punkt 6); odsetek pacjentów z odpowiedzią na MADRS ($\geq 50\%$ redukcja całkowitego wyniku MADRS) i remisją (całkowity wynik MADRS ≤ 11) w 8. tygodniu; odsetek pacjentów z wynikiem w skali CGI-I równym 1 (bardzo znaczna poprawa) lub 2 (znaczna poprawa) na koniec leczenia; średnia zmiana wyniku w skali CGI-S (LOCF i OC);

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>z tych leków przeciwdepresyjnych w przeszłości;</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiednia reakcja na leczenie dwoma wcześniej stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi z różnych grup; pacjenci nie powinni w ciągu 2 tygodni poprzedzających badanie przyjmować następujących leków: psychoterapeutycznych ani psychotropowych; innych leków o potencjalnych interakcjach farmakokinetycznych ani leków, które mogą obniżyć próg drgawkowy; brak uzyskania ujemnego wyniku testu na obecność narkotyków w moczu oraz wykazywanie oznak nadużywania/uzależnienia od alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych w ciągu ostatnich 12 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> całkowity wynik w skali HAMA w 1., 2., 4., 6. i 8. tyg.; <p>Wyniki zdrowotne oceniane w badaniu (do drugorzędowych należały MEI i Q-LES-Q-SF):</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana w stosunku do wartości początkowych w 18-elementowym Inwentarzu Motywacji i Energii (MEI) oraz w Skróconym Kwestionariuszu Jakości Życia (Q-LES-Q-SF) w 8. tygodniu; całkowity wynik w Skali Niepełnosprawności Sheehan (SDS) oraz wyniki w zakresie pracy, rodziny i życia społecznego na początku badania oraz w 4. i 8. tygodniu; satysfakcja pacjentów i przestrzeganie zaleceń lekarskich w 8. tygodniu. <p>Ocena bezpieczeństwa obejmowała parametry życiowe i zdarzenia niepożądane. Analizowano również EKG i rutynowe kliniczne badania laboratoryjne oraz masę ciała, a także funkcjonowanie seksualne wg CSFQ (wynik całkowity oraz wyniki podskal dotyczących przyjemności, pożądania, podniecenia i orgazmu).</p>
<p>Hewett 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Glaxo Smith Kline</p>	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane (1:1:1), podwójnie zaślepienie badanie III fazy, z grupą placebo oraz aktywną grupą kontrolną, z elastyczną dawką leków aktywnych; Wieloośrodkowe (65 – faza przesiewowa/ 62 – faza randomizacji); Hipoteza: <i>superiority</i>; Badanie składało się z 4 faz: <ul style="list-style-type: none"> fazy przesiewowej (trwająca do 2 tyg.) fazy leczenia (trwająca 8 tyg.) faza odstawienia leku (do 1 tyg.) obserwacja bezpieczeństwa (do 3 tyg.) 	<p><u>Grupa interwencji:</u> bupropion XR (Wellbutrin XR) w dawce 150–300 mg/doba</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> wenlafaksyna XR (Effexor XR) w dawce 75–150 mg/doba</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> bupropion XR:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena bezpieczeństwa: 203 Ocena skuteczności: 202 <p>wenlafaksyna XR:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena bezpieczeństwa: 198 	<p>Dorośli pacjenci ambulatoryjni z dużymi epizodami depresji</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli (w wieku 18-64 lat) spełniający kryteria DSM-IV dla MDD (przez min. 8 tyg.) z minimalnym wynikiem całkowitym ≥ 18 w 17-elementowej Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAM-D-17; na wizycie przesiewowej i początkowej w ocenie IVRS – ocena ta nie mogła zmniejszyć się ani zwiększyć o więcej niż 25% między wizytami); 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 8. tygodniu w całkowitym wyniku wg LOCF w Skali Oceny Depresji Montgomery-Asberg (MADRS).</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> Skuteczność oceniano w skali MADRS, CGI-I, CGI-S, HAMA – na początku oraz w tyg. 1., 2., 4., 6. i 8.</p>

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Ocena skuteczności: 193 <p>placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena bezpieczeństwa: 187 Ocena skuteczności: 186 <p><u>Wyjaśnienie:</u> charakterystykę pacjentów i ocenę bezpieczeństwa podsumowano na podstawie populacji bezpieczeństwa, która składała się ze wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku; populacja obejmująca wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa z oceną wyjściową (na początku badania) i co najmniej jedną oceną całkowitego wyniku MADRS po rozpoczęciu leczenia, została wykorzystana do analizy wszystkich wyników dotyczących skuteczności i wyników zdrowotnych;</p>	<ul style="list-style-type: none"> wynik ≥ 4 w skali CGI-S (zarówno w fazie przesiewowej, jak i na początku badania); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w wywiadzie epizody maniakalne, przebyte lub obecne zaburzenia psychiatryczne lub aktualne rozpoznanie w osi II sugerujące brak odpowiedzi lub nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych; pacjenci ze skłonnościami samobójczymi w dowolnym momencie lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy; osoby z jadłowstrętem psychicznym lub bulimią (w ciągu ostatniego toku), zawałem mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, napadami padaczkowymi lub urazem mózgu, ciśnieniem krwi $\geq 150/95$ mmHg, niestabilną chorobą medyczną; przyjmowanie bupropion lub wenlafaksynę w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub wystąpienie istotnych działań niepożądanych na którykolwiek z tych leków przeciwdepresyjnych w przeszłości; pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiednia reakcja na leczenie dwoma wcześniej stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi z różnych grup; pacjenci nie powinni w ciągu 2 tygodni poprzedzających badanie przyjmować następujących leków: psychoterapeutycznych ani psychotropowych; innych leków o potencjalnych interakcjach farmakokinetycznych ani leków, które mogą obniżyć próg drgawkowy; brak uzyskania ujemnego wyniku testu na obecność narkotyków w moczu, stężenie alkoholu we krwi $\geq 0,015\%$ podczas badania przesiewowego oraz wykazywanie oznak nadużywania/uzależnienia od alkoholu lub innych substancji w ciągu ostatnich 12 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana całkowitego wyniku MADRS na każdej wizycie; wyniki MADRS w zakresie zgłaszanego/ obserwowanego smutku (punkt 2), znużenia (punkt 7) i trudności z koncentracją (punkt 6); odsetek pacjentów z odpowiedzią na MADRS ($\geq 50\%$ redukcja całkowitego wyniku MADRS) i remisją (całkowity wynik MADRS ≤ 11) w 8. tygodniu; odsetek pacjentów z wynikiem w skali CGI-I równym 1 (bardzo znaczna poprawa) lub 2 (znaczna poprawa) w 8. tygodniu; średnia zmiana wyniku w skali CGI-S; całkowity wynik w skali HAMA w 1., 2., 4., 6. i 8. tyg.; <p>Wyniki zdrowotne oceniane w badaniu (do drugorzędowych należały SDS, MEI i Q-LES-Q):</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowity wynik w Skali Niepełnosprawności Sheehan (SDS) oraz wyniki w zakresie pracy, rodziny i życia społecznego oraz funkcjonowanie seksualne wg CSFQ (wynik całkowity oraz wyniki podskala dotyczących przyjemności, pożądania, podniecenia i orgazmu) na początku badania oraz w 4. i 8. tygodniu; ocena w 18-elementowym Inwentarzu Motywacji i Energii (MEI) oraz w Skróconym Kwestionariuszu Jakości Życia (Q-LES-Q-SF) na początku badania i w 8. tygodniu;

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
				Ocena bezpieczeństwa obejmowała parametry życiowe i zdarzenia niepożądane na każdej wizycie (od pierwszej dawki leku do końca badania). Analizowano również EKG i rutynowe kliniczne badania laboratoryjne oraz masę ciała na wizycie przesiewowej, na początku badania i w 8 tyg.
<p>Fakhri 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane (1:1), potrójnie zaślepione badanie III fazy, z grupą kontrolną; • Jednośrodkowe (Golestan Hospital Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences) – Iran; • Hipoteza: <i>superiority</i>; • Czas leczenia: 4 tyg. 	<p><u>Grupa interwencji:</u> bupropion 100 mg/doba</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> wenlafaksyna 75 mg/doba</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> bupropion – 20 wenlafaksyna – 20</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> leczenie rozpoczynano od jednej tabletki dziennie. Dawka mogła zostać zwiększona maksymalnie do trzykrotności dawki początkowej, w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta oraz tolerancji leczenia.</p>	<p>Dorośli pacjenci z epizodem depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu II</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu II według kryteriów DSM-V (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition</i>), którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego zgodnie z kryteriami DSM-V oraz potwierdzenie przebytego epizodu lub epizodów hipomanii na podstawie kwestionariusza MDQ (ang. <i>Mood Disorder Questionnaire</i>); • Nieprzyjmowanie żadnego innego leku przeciwdepresyjnego w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HRSD - Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>); • Myśli samobójcze.
bupropion vs duloksetyna				
<p>Rosso 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane (1:1), pojedynczo zaślepione; • Jednośrodkowe (Mood and Anxiety Disorders Unit, Department of Neuroscience, University of Turin) – Włochy; • Hipoteza: brak danych; • Czas leczenia: 6 tyg. 	<p><u>Grupa interwencji:</u> bupropion 120 mg/doba, z możliwością zwiększania po 3 dniach do 300 mg/doba</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Duloksetyna 60 mg/doba, po 3 dniach 120 mg/doba</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> bupropion – 21 duloksetyna – 25</p>	<p>Dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresji oporni na leczenie ≥ 2 SSRI</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Ambulatoryjni pacjenci, w wieku 18 lat lub starsi, spełniający kryteria DSM-IV-TR dla pierwotnego rozpoznania dużych epizodów depresji.</p> <p>Dodatkowe kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oporność na dwa odpowiednio prowadzone schematy leczenia SSRI (tj. pełna dawka terapeutyczna przez co najmniej 4 kolejne tyg.), ocenianą 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HRSD - Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>); <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CGI-I – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – Poprawa (ang. <i>Clinical Global Impression - Improvement</i>); • CGI-S – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego –

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Wyjaśnienie:</u> Badanie poprzedzał 2-tygodniowy okres odstawienia leków (4 tyg., jeśli ostatnim stosowanym lekiem była fluoksetyna). Pacjenci byli zmuszeni do zaprzestania stosowania wszystkich leków przeciwdepresyjnych: leki SSRi były stopniowo odstawiane w pierwszym tygodniu, a następnie całkowicie wstrzymane na tydzień przed rozpoczęciem leczenia badanymi lekami (3 tyg. w przypadku fluoksetyny). Dozwolone było stosowanie benzodiazepin: lorazepam (lub równoważne) ≤ 1 mg/doba.</p>	<p>za pomocą formularza historii leczenia przeciwdepresyjnego (ATHF).</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik ≥ 18 punktów w 17-pozycyjnej Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAM-D-17) w ocenie wyjściowej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie w wywiadzie zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, schizofrenii, innych zaburzeń psychiatrycznych, ciężkiej psychopatologii osi II, niepełnosprawności intelektualnej, nadużywania alkoholu i/lub substancji psychoaktywnych; organiczny zespół mózgowy lub chorobę somatyczną stanowiącą przeciwwskazania do stosowania leków przeciwdepresyjnych; ciąża, karmienie piersią oraz kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji; przerwanie wcześniejszych prób leczenia SSRI z powodu AEs; trwająca psychoterapia. 	<p>Ciężkość (ang. <i>Clinical Global Impression – Severity</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> GAF – ogólna ocena funkcjonowania (ang. <i>Global Assessment of Functioning</i>).

Skróty: CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. *Clinical Global Impression Severity of Illness*); CFSQ - Kwestionariusz Zmian w Zachowaniach Seksualnych (ang. *Changes in Sexual Functioning Questionnaire*); HAMA – Skala Oceny Lęku Hamiltona (ang. *Hamilton Anxiety Rating Scale*); HAMD/HDRS - Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Rating Scale for Depression*; HAMD-17 – 17-elementowa skala Hamiltona; IVRS – Interaktywny System Odpowiedzi Głosowej (ang. *Interactive Voice Response System*); LOCF – metoda analizy z przeniesieniem naprzód wyniku ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*); MADRS – skala depresji Montgomery-Åsberg (ang. *the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*); MEI – Inwentarz Motywacji i Energii (ang. *Motivation and Energy Inventory*); OC - obserwowane przypadki (ang. *observed cases*); Q-LES-Q-SF – skrócona wersja Kwestionariusza Jakości Życia, Radości i Satysfakcji (ang. *Short Form Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*); SDS - Skala Niepełnosprawności Sheehan (ang. *the Sheehan Disability Scale*); SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.

* chorych randomizowano do BUP w dawce 150 mg/d i WEN w dawce 75 mg/d, pod koniec czwartego tygodnia leczenia dozwolone było zwiększenie dawki dla bupropionu do 300 mg/dobę lub wenlafaksyny do 150 mg/dobę, jeśli zdaniem badacza odpowiedź była niewystarczająca (oraz w przypadku Hewett 2010, jeśli nie było wskazań, że wzrost dawki może prawdopodobnie doprowadzić do nieakceptowalnych ZN); w przypadku nietolerancji wyższej dawki, dawkę można było zmniejszyć do poziomu początkowego; późniejsze zwiększanie dawki nie było dozwolone; pod koniec fazy leczenia dawkę badanego leku stopniowo zmniejszano zgodnie z zaleceniami producenta wenlafaksyny XR – pacjentom przyjmującym wyższą dawkę wenlafaksyny XR zmniejszano dawkę do niższego poziomu przez tydzień przed przerwaniem leczenia, pacjenci przyjmujący bupropion XR na obu poziomach dawkowania oraz pacjenci przyjmujący niższą dawkę wenlafaksyny XR otrzymywali placebo w fazie zmniejszania dawki;

** pacjenci, którzy zostali uznani za kwalifikujących się do badania i wyrazili świadomą zgodę, otrzymywali placebo w pojedynczo ślepej próbie przez 1 tydzień — osoby odpowiadające na placebo (tj. u których wynik w skali HAMA spadł do wartości poniżej 20 lub o $\geq 20\%$ od wartości z wizyty przesiewowej do początku głównej fazy badania) i nietolerujące placebo (tj. u których wystąpiło ZN uzasadniające przerwanie stosowania placebo) zostały wykluczone z badania po zakończeniu tej fazy.

*** w 1. tygodniu pacjenci otrzymywali bupropion XL w dawce 150 mg/d lub wenlafaksynę XR w dawce 75 mg/d; w tygodniach od 2. do 5. pacjenci otrzymywali bupropion XL w dawce 300 mg/d lub wenlafaksynę XR w dawce 150 mg/d; w tygodniach od 6. do 12., jeśli u pacjenta nie nastąpiła poprawa o ponad 50% w skali HAMD-17 w stosunku do wartości wyjściowej, zalecano dalsze zwiększenie dawki do odpowiednio 450 mg/d lub 225 mg/d; w przypadku nietolerancji dawkę można było zmniejszyć do poprzedniego poziomu; pod koniec fazy leczenia dawkę badanego leku stopniowo zmniejszano (zgodnie z ulotką dla wenlafaksyny XR) — pacjentom przyjmującym najwyższą dawkę zmniejszano dawkę do dawki średniej przez 1 tydzień, a następnie przez 1 tydzień dawano dawkę najniższą, dawki średnie zmniejszano do najniższej przez 1 tydzień, a przerywano dawki najniższe.

Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych – przeglądy systematyczne (Pillinger 2025, Cipriani 2018, Wagner 2018, Cao 2022, Kishi 2023)

Do analizy wnioskodawcy włączono 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą: Pillinger 2025, Cipriani 2018, Wagner 2018, Cao 2022 oraz Kishi 2023.

Szczegółowe informacje dot. metodyki oraz najważniejsze wyniki i wnioski włączonych przeglądów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – przeglądy systematyczne

Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski autorów
<p>Cipriani 2018</p> <p><u>Cel badania:</u> Porównanie skuteczności i akceptowalności 21 leków przeciwdepresyjnych w leczeniu doraźnym dorosłych z dużymi epizodami depresji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health (NIHR) Oxford Biomedical Research Centre Japan Society for the Promotion of Science</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Centralny Rejestr Badań Kontrolowanych Cochrane, CINAHL, Embase, baza danych LILACS, MEDLINE, MEDLINE In-Process, PsycINFO, strony internetowe agencji regulacyjnych i rejestry międzynarodowe.</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> Opublikowane i nieopublikowane badania RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, zarówno z grupą kontrolną placebo jak i badania porównujące bezpośrednio leki antydepresyjne (w postaci doustnej monoterapii).</p> <p><u>Data odcięcia:</u> 8 styczeń 2016 r.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 522 badania kliniczne (w tym 33 badania dla bupropionu) z udziałem 116 477 pacjentów.</p> <p><u>Komparatory wg wnioskowanego PICO:</u> Duloksetyna, wenlafaksyna, trazodon, agomelatyna, klomipramina, fluoksetyna oraz paroksetyna.</p> <p><u>AMSTAR 2:</u> Wysoka wiarygodność.</p>	<p>Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania Cipriani 2018 były: Odsetek odpowiedzi** – bupropion vs komparator [OR (95%CI)]:</p> <ul style="list-style-type: none"> duloksetyna: 1,21 (0,81; 1,81); wenfaksyna: 1,16 (0,82; 1,65); trazodon: 1,56 (1,04; 2,31); agomelatyna: 1,15 (0,77; 1,69); klomipramina: 1,37 (0,93; 2,04); fluoksetyna: 1,38 (0,97; 1,97); paroksetyna: 1,16 (0,81; 1,64). <p>Akceptowalność leczenia*** – bupropion vs komparator [OR (95%CI)]:</p> <ul style="list-style-type: none"> duloksetyna: 0,78 (0,53; 1,18); wenfaksyna: 0,92 (0,66; 1,30); trazodon: 0,87 (0,57; 1,30); agomelatyna: 1,25 (0,87; 1,85); klomipramina: 0,71 (0,49; 1,07); fluoksetyna: 1,07 (0,76; 1,50); paroksetyna: 1,01 (0,73; 1,43). <p>W zakresie drugorzędowych punktów końcowych, tj. ocena punktowa depresji, odsetek remisji oraz odsetek pacjentów, którzy wycofali się przedwcześnie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych również wykazano, że bupropion cechuje porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo ze zdefiniowanymi komparatorami.</p>	<p><i>Wszystkie badane leki przeciwdepresyjne okazały się skuteczniejsze niż placebo u dorosłych z dużymi epizodami depresji. Po uwzględnieniu w analizie badań kontrolowanych placebo różnice w skuteczności między poszczególnymi lekami były stosunkowo niewielkie. Natomiast w badaniach head-to-head stwierdzono większą zmienność zarówno pod względem skuteczności, jak i akceptowalności leczenia. Wyniki te mogą wspierać praktykę opartą na dowodach naukowych oraz pomagać pacjentom, lekarzom, twórcom wytycznych i decydom w ocenie względnych korzyści i tolerancji różnych leków przeciwdepresyjnych.</i></p>
<p>Wagner 2018</p> <p><u>Cel badania:</u> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lewomitilacypranu, wilazodonu i wortioksetyny w porównaniu z innymi</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Cochrane Library, Elsevier Embase.com, Ebsco PsycINFO i Ebsco International Pharmaceutical Abstracts</p>	<p>Wyniki analizy głównej, odsetek odpowiedzi – wortioksetyna vs bupropion: RR: 0,75 (95%CI: 0,57; 0,98)</p> <p>Wyniki porównania wskazują na korzyść wrioteksyny. Należy podkreślić, że siła dowodów została oceniona przez autorów przeglądu jako „niewystarczająca”.</p>	<p><i>Ogólnie dostępne dowody nie wskazują na wyższe ani niższe ryzyko działań niepożądanych w przypadku lewomitilacypranu, wilazodonu i wortioksetyny w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi drugiej generacji.</i></p>

Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski autorów
<p>lekami przeciwdepresyjnymi (w tym bupropionu) drugiej generacji w leczeniu dorosłych z dużymi epizodami depresji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak danych</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Drug Effectiveness Review Project Pacific Northwest Evidence-based Practice Center</p>	<p><u>Rodzaje badań</u> opublikowane i nieopublikowane badania RCT oraz dodatkowo (w celu oceny bezpieczeństwa) obserwacyjne/ nierandomizowane z grupą kontrolną, trwające min 6 tyg. (do MA włączono badania zarówno z grupą kontrolną placebo jak i z aktywnym komparatorem).</p> <p><u>Data odcięcia:</u> Pierwotnie: wrzesień 2016 r. Aktualizacja: wrzesień 2017 r.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 126 rekordów, w tym 8 badań RCT typu head-to-head oraz 119 RCT z grupą kontrolną placebo lub aktywnym komparatorem do NMA, 24 RCT, w tym 6 opublikowanych dla bupropionu i raport IQWiQ dot. bupropionu.</p> <p><u>Komparatory wg wnioskowanego PICO:</u> wertioksetyna.</p> <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność.</p>	<p>Wyniki analizy wrażliwości wskazały na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny odsetków odpowiedzi między bupropionem i wertioksetyną.</p>	
<p>Cao 2022</p> <p><u>Cel badania:</u> Porównania skuteczności leczenia farmakologicznego w odniesieniu do samooceny wyników funkcjonowania chorego za pomocą Skali Niepełnosprawności Sheehan (SDS, ang. Sheehan Disability Scale) u pacjentów z dużymi epizodami depresji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Startup Foundation for Talents from Southwest University National Natural Science Foundation of China</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Embase, PsycINFO, Cochrane Library i ClinicalTrials.gov</p> <p><u>Rodzaje badań:</u> badania RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, zarówno z grupą kontrolną placebo jak i z aktywnym komparatorem;</p> <p><u>Data odcięcia:</u> 10 grudzień 2019 r.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 42 RCT (n = 18 998), w tym 2 dla bupropionu (1 vs escitalopram oraz 1 vs placebo i wenflaksyna)</p> <p><u>Komparatory wg wnioskowanego PICO:</u> Duloksetyna, wenflaksyna, agomelatyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina oraz wertioksetyna.</p> <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Ocena upośledzenie funkcjonowania w pracy, w życiu społecznym i rodzinnym – ocena punktowa wg SDS, bupropion vs komparator [MD (95%CI)]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • duloksetyna: 1,14 (-1,08; 3,36); • wenflaksyna: 0,64 (-1,48; 2,76); • agomelatyna: 0,15 (-2,13; 2,44); • fluoksetyna: -1,72 (-4,77; 1,33); • paroksetyna: 1,09 (-1,33; 3,51); • sertralina: -0,12 (-3,07; 2,83); • wertioksetyna: -0,03 (-2,20; 2,14). 	<p><i>Wyniki wskazują, że mogą występować różnice między poszczególnymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz ich klasami w odniesieniu do samooceny wyników funkcjonalnych wyników funkcjonalnych. Konieczna jest walidacja i powtórzenie tych ustaleń w dużych, randomizowanych badaniach kontrolnych (RCT). Wyniki przeglądu mogą mieć istotne znaczenie kliniczne i stanowić wsparcie dla psychiatrów w leczeniu pacjentów z dużymi epizodami depresji oraz zaburzeniami funkcjonowania.</i></p>

Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski autorów
<p>Kishi 2023 <u>Cel badania:</u> Porównanie skuteczności i akceptowalności, tolerancji i bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych w leczeniu dorosłych z dużymi epizodami depresji w fazie podtrzymującej <u>Konflikt interesów:</u> Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Grant-in-Aid for Young Scientists Research Grant for Early-Career Scientist from Fujita Health University's School of Medicine</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą <u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Cochrane Library i Embase. <u>Rodzaje badań</u> Badania RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną placebo, z projektem wzbogaconym (ang. <i>with an enrichment design</i>)*, trwające min 12 tyg. <u>Data odcięcia:</u> 22 maj 2022 r. <u>Włączone badania:</u> 34 RCT, w tym 1 dla bupropionu. <u>Komparatory wg wnioskowanego PICO:</u> Duloksetyna, wenlafaksyna, tianeptyna, agomelatyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, fluwoksamina i wortioksetyna. <u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Ocena 6-miesięcznego odsetka nawrotów – bupropion vs komparator [RR (95%CI)]</p> <ul style="list-style-type: none"> duloksetyna: 1,63 (0,79; 3,47); wenlafaksyna: 1,32 (0,67; 2,59); tianeptyna: 2,80 (0,94; 9,71); agomelatyna: 1,05 (0,52; 2,10); fluoksetyna: 1,25 (0,67; 2,45) paroksetyna: 1,76 (0,78; 4,15) sertralina: 4,44 (1,89; 10,64) fluwoksamina: 2,44 (0,91; 7,58) wortioksetyna: 1,41 (0,70; 2,87) <p>Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego – bupropion vs komparator [RR (95%CI)]</p> <ul style="list-style-type: none"> duloksetyna: 3,08 (0,39; 35,71) wenlafaksyna: 7,63 (1,14; 71,43); tianeptyna: bd agomelatyna: 3,65 (0,34; 43,47) fluoksetyna: 1,91 (0,13; 30,30) paroksetyna: 2,58 (0,20; 38,46) sertralina: 1,01 (0,09; 11,76) fluwoksamina: bd wortioksetyna: 2,08 (0,26; 21,74) 	<p><i>Deswenlafaksyna, paroksetyna, wenlafaksyna i wortioksetyna wykazały zadowalającą skuteczność, akceptowalność oraz tolerancję w leczeniu dorosłych pacjentów ze stabilną dużą depresją.</i></p>
<p>Pillinger 2025 <u>Cel badania:</u> Wpływ leków przeciwdepresyjnych na parametry kardiometaboliczne i inne parametry fizjologiczne . <u>Konflikt interesów:</u> Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research, Madusley Charity, Wellcome Trust, Medical Research Council</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą <u>Przeszukane bazy danych:</u> Embase, Medline, PsycINFO, ClinicalTrials.gov, FDA do 21 kwietnia 2025 r. <u>Rodzaj badań:</u> Pojedynczo i podwójne zaślepione RCT. <u>Data odcięcia:</u> 21.04.2025 r. <u>Włączone badania:</u> 151 badań (w tym 120 z udziałem pacjentów z dużymi epizodami depresji). <u>Komparatory wg wnioskowanego PICO:</u> agomelatyna, klomipramina, duloksetyna, fluoksetyna, fluwoksamina, mianseryna, moklobemid, paroksetyna, trazodon, wenlafaksyna, wortioksetyna <u>AMSTAR 2:</u> Niska wiarygodność.</p>	<p>Wpływ leków przeciwdepresyjnych na parametry kardiometaboliczne i inne parametry fizjologiczne – bupropion vs komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>waga (kg) [MD (95%CI)]:</u> <ul style="list-style-type: none"> agomelatyna: 1,65 (0,28; 3,02); fluwoksamina: -1,75 (-2,45; -1,05); mianseryna: -1,93 (-2,63; -1,24); trazodon: -1,32 (-2,17; -0,47); wortioksetyna: -0,74 (-1,37; -0,10). <u>tętno (bpm) [MD (95%CI)]:</u> <ul style="list-style-type: none"> klomipramina: -8,62 (-13,35; -3,88); fluwoksamina: 9,30 (5,5; 13,08); moklobemid: 5,61 (2,52; 8,70); <u>AST (IU/L) [MD (95%CI)]:</u> <ul style="list-style-type: none"> duloksetyna: -2,75 (-4,72; -0,78); 	<p><i>Przedstawiono silne dowody na to, że leki przeciwdepresyjne znacząco różnią się pod względem swoich działań fizjologicznych, szczególnie w odniesieniu do parametrów kardiometabolicznych. Wytyczne dotyczące leczenia powinny zostać zaktualizowane tak, aby odzwierciedlały te różnice w ryzyku fizjologicznym, jednak wybór konkretnego leku przeciwdepresyjnego powinien być dokonywany indywidualnie, z uwzględnieniem obrazu klinicznego oraz preferencji pacjentów, opiekunów i klinicystów.</i></p>

Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski autorów
		<ul style="list-style-type: none"> • <u>ALT (IU/L) [MD (95%CI)]:</u> <ul style="list-style-type: none"> • duloksetyna: -2,22 (-4,34; -0,10); • <u>bilirubina (µmol/L) [MD (95%CI)]:</u> <ul style="list-style-type: none"> • duloksetyna: -2,76 (-4,68; -0,84); • <u>kreatynina (µmol/L) [MD (95%CI)]:</u> <ul style="list-style-type: none"> • duloksetyna: 5,22 (2,35; 8,09); • paroksetyna: 6,27 (1,42; 11,12); • wenlafaksyna: 5,86 (3,40; 8,32); <p><u>Wyjaśnienie:</u> powyżej przedstawiono wyłącznie najważniejsze wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną. Odstąpiono od prezentacji pozostałych wyników, w których nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, w tym dotyczących: ciśnienia skurczowego, ciśnienia rozkurczowego, odstępu QT, poziomu sodu, potasu oraz ALP.</p>	

Skróty: bd – brak danych; bpm – uderzenie na minutę (ang. *beats per minute*); CI – przedział ufności; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); MD – różnica średnich (ang. *mean difference*); RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); SDS - Skali Niepełnosprawności Sheehan (SDS, ang. *Sheehan Disability Scale*); SMD – standaryzowana różnica średnich (ang. *standardized mean difference*).

* Pacjenci byli stabilizowani na leku przeciwdepresyjnym będącym przedmiotem badania podczas fazy otwartej badania, a następnie losowo przydzielani do grup otrzymujących ten sam lek przeciwdepresyjny lub placebo.

** Odsetek odpowiedzi mierzony całkowitą liczbą pacjentów, u których nastąpiła redukcja o $\geq 50\%$ całkowitego wyniku w standaryzowanej skali oceny depresji przez obserwatora;

*** Przerwanie leczenia mierzone odsetkiem pacjentów, którzy wycofali się z badania z dowolnego powodu). Zaprzeszanie leczenia z wszystkich przyczyn zostało wykorzystane jako miara akceptowalności leczenia, ponieważ obejmuje ono skuteczność i tolerancję;

Charakterystyka badania RWE (Petimar 2024)

Do analizy wnioskodawcy włączono 1 badanie RWE (Petimar 2024). Celem badania była ocena wpływu leków przeciwdepresyjnych na parametry kardiometaboliczne i inne parametry fizjologiczne.

Szczegółowe informacji dot. charakterystyki publikacji Petimar 2024 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badanie RWE

Badanie	Metodyka	Wnioski autorów
<p>Petimar 2024</p> <p><u>Cel badania:</u> Wpływ leków przeciwdepresyjnych na parametry kardiometaboliczne i inne parametry fizjologiczne .</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Porównanie zmian masy ciała pomiędzy powszechnie stosowanymi</p>	<p>Obserwacyjne badanie kohortowe</p> <p><u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci w wieku 20–80 lat przyjmujący leki przeciwdepresyjne w okresie lipiec 2010 – grudzień 2019, których dane zostały pobrane z 8 systemów opieki zdrowotnej z USA uczestniczących w PCORnet.</p> <p><u>Czas leczenia:</u> 24 mies.</p>	<p><u>Wnioski:</u> Stwierdzono niewielkie różnice w średniej zmianie masy ciała pomiędzy ośmioma lekami przeciwdepresyjnymi 1 linii, bupropion konsekwentnie wiązał się z najmniejszym przyrostem masy ciała, choć przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w okresie obserwacji było niskie. W praktyce klinicznej można uwzględniać potencjalny wpływ leczenia przeciwdepresyjnego na masę ciała podczas rozpoczynania terapii.</p>

Badanie	Metodyka	Wnioski autorów
<p>lekami przeciwdepresyjnymi pierwszego wyboru poprzez emulację badania typu <i>target trial</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute of Health</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 183 118.</p> <p><u>Interwencje:</u> paroksetyna, duloksetyna, wenlafaksyna, fluoksetyna, bupropion, sertralina I linia, monoterapia (komparatory spoza wnioskowanego PICO: escitalopram, citalopram).</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana masy ciała; • % pacjentów ze wzrostem o co najmniej 5% wartości wyjściowej; • przestrzeganie zaleceń (adherencja). 	<p><u>Ograniczenia:</u> <i>Brak danych dotyczących wydawania leków, niska adherencja do farmakoterapii, niekompletne informacje na temat przestrzegania zaleceń oraz niepełne dane dotyczące pomiarów masy ciała w kolejnych punktach czasowych.</i></p>

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę czterech skal, które zostały użyte w badaniach włączonych do niniejszej analizy:

- *Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. Hamilton Depression Rating Scale), w skrócie HDRS, HRSD lub HAM-D, mierzy poziom depresji u pacjentów przed, w trakcie i po leczeniu. Skala jest przeprowadzana przez pracownika służby zdrowia i zawiera 21 pozycji, ale punktacja opiera się na pierwszych 17 pozycjach, mierzonych w skali 5- lub 3-punktowej. Wypełnienie skali i uzyskanie punktów zajmuje od 15 do 20 minut (APA 2023). W przypadku 17-punktowej wersji Skali Oceny Depresji Hamiltona (HDRS-17), zgodnie z podejściem opartym na zakotwiczeniu i opartym na dystrybucji, szacunki MID (minimalnej istotnej różnicy, ang. minimal important difference) mieszczą się w przedziale od 3 do 8 punktów, a najdokładniejsze wartości mieszczą się prawdopodobnie w przedziale od 3 do 5 punktów (Hengartner 2022). (...) Każda pozycja jest punktowana w skali od 0 (brak) do 4 (silne), z całkowitym zakresem punktacji od 0 do 56, gdzie <17 oznacza łagodne nasilenie, 18–24 nasilenie łagodne do umiarkowanego, a 25–30 umiarkowane do ciężkiego (University of Florida).*
- *10-elementowa Skala Oceny Depresji Montgomery-Åsberg (ang. the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) mierzy nasilenie depresji u osób w wieku 18 lat i starszych. Każda pozycja oceniana jest w 7-stopniowej skali. Skala ta jest adaptacją Skali Oceny Depresji Hamiltona i charakteryzuje się większą wrażliwością na zmiany w czasie. Skalę można wypełnić w ciągu 20–30 minut (APA 2023). Dla MADRS szacunki MID mieszczą się w przedziale od 3 do 9 punktów, przy czym najdokładniejsze są prawdopodobnie szacunki na poziomie 3–6 punktów (Hengartner 2022).*
- *Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (ang. Clinical Global Impression, CGI) to standaryzowane narzędzie oceny służące do pomiaru odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów psychiatrycznych i jest szeroko stosowane w badaniach psychofarmakologicznych jako miara wyników. Jest ono przeznaczone do oceny globalnego nasilenia choroby i zmiany stanu klinicznego w czasie. Składa się z 3 globalnych podskal: nasilenie choroby (ang. Severity of Illness, CGI-S), globalna poprawa (ang. Global Improvement, CGI-I), wskaźnik skuteczności (ang. Efficacy Index, CGI-E). Pozycja 1 jest oceniana w siedmiostopniowej skali (1 = normalny do 7 = skrajnie chory); pozycja 2 w siedmiostopniowej skali (1 = bardzo znaczna poprawa do 7 = bardzo znaczne pogorszenie); a pozycja 3 w czterostopniowej skali (od „brak” do „przeważa efekt terapeutyczny”). CGI jest zazwyczaj stosowane kilkakrotnie w trakcie leczenia w celu śledzenia postępów. Choć jego wypełnienie zajmuje tylko około 5 minut, jego użycie wymaga znajomości historii klinicznej pacjenta, aby klinicysta mógł określić zmianę stanu (NIH 2016).*
- *Skala Niepełnosprawności Sheehan (ang. Sheehan Disability Scale, SDS) to krótka miara samooceny, która ocenia trzy obszary funkcjonalne (tj. praca/szkoła, życie towarzyskie oraz życie rodzinne lub obowiązki domowe). Suma wyników wszystkich obszarów daje globalny wynik SDS, który waha się od 0 do 30,30. Wielkość efektu oblicza się, dzieląc średnią różnicę w wynikach przez odchylenie standardowe (SD). Im wyższy wynik w Skali Niepełnosprawności Sheehan, tym większe upośledzenie funkcjonalne i większy stopień niepełnosprawności. Z przeglądu Sheehan 2017 wynika, że średnia różnica od 1,5 do 2,0 może być uznana za różnicę w leczeniu (Cao 2022).*

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych źródeł, haseł i sposobu ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów. Niemniej jednak, w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych strategia wyszukiwania wnioskodawcy uwzględniała jedynie technologie opcjonalne zakwalifikowane do grupy limitowej 187.0 Leki przeciwdepresyjne – inne, tj. duloksetyna, wenlafaksyna, trazodon i tiapentyna. Zdaniem analityków Agencji, przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien obejmować wszystkie alternatywne technologie uwzględnione w pozostałych analizach.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), Cochrane oraz Embase z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 23.02.2026 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Ocena jakości badań

Wnioskodawca ocenił jakość RCT przy użyciu narzędzia Cochrane, tj. RoB. *Wszystkie ocenione badania nie miały opisu randomizacji, stąd ryzyko błędu w obu domenach dotyczących randomizacji jest nieznane. Ponadto w badaniu Hewett 2009 oceniono ryzyko błędu jako nieznane w domenie dotyczącej niekompletności wyników w związku z nieznaną różnicą chorych utraconych z obserwacji (różnica w przerwaniu fazy leczenia 6%).*

W odniesieniu do domeny selektywne raportowanie poza badaniem Thase 2006, w którym ryzyko błędu związane z tą domeną jest niskie, w pozostałych badaniach ryzyko to oszacowano na wysokie, w związku z brakiem pojedynczych wyników, jednakże należy zauważyć, że najważniejsze wyniki zostały w tych badaniach opisane. Ryzyko błędu w odniesieniu do pozostałych domen oceniono jako niskie.

Ocena jakości randomizowanych badań klinicznych została przeprowadzona z wykorzystaniem narzędzia RoB1 (Higgins 2021). W świetle dostępności nowszego narzędzia, tj. RoB2 (Sterne 2019, Higgins 2024) wnioskodawca powinien przeprowadzić ocenę z wykorzystaniem nowszego narzędzia.

Jakość opracowań wtórnych Cipriani 2018, Wagner 2018, Cao 2022, Kishi 2023 oraz Pillinger 2025 została oceniona z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Jakość przeglądu Cipriani 2018 oceniono jako wysoką, Pillinger 2025 oceniono jako niską, a przeglądów Wagner 2018, Cao 2022 oraz Kishi 2023 oceniono jako krytycznie niską.

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag co do oceny wnioskodawcy w zakresie przeglądów systematycznych.

Wnioskodawca ocenił badanie dla efektywności praktycznej w skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Badanie RWE Petimar 2024 uzyskało ocenę 8 pkt. (na możliwych 9 pkt.).

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag co do oceny wnioskodawcy w zakresie oceny badania RWE.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- Do dnia 15 czerwca 2025 r. dla opracowań wtórnych i 3 lipca 2025 r. dla opracowań pierwotnych zidentyfikowano 4 opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą: Cipriani 2018, Kishi 2023, Cao 2022 i Wagner 2018) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bupropionu w porównaniu ze zdefiniowanymi aktywnymi komparatorami w analizowanej populacji (brak jest w odnalezionych opracowaniach wtórnych porównania bupropionu z mianseryną i moklobemidem), spełniające kryteria włączenia oraz 4 randomizowane badania z grupą kontrolną (RCT) spełniające kryteria włączenia do analizy: Weisler 1994 dla porównania BUP z trazodonem (TRA) oraz Thase 2006, Hewett 2009 i Hewett 2010 dla porównania BUP z wenlafaksyną (WEN) — nie odnaleziono badań RCT dla porównania bupropionu z duloksetyną lub tianeptyną. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Należy zwrócić uwagę na ugruntowaną pozycję bupropionu wraz z innymi lekami antydepresyjnymi rozpatrywanymi w analizie – badania RWE są w związku z tym albo dedykowane całym grupom leków albo szerzej populacji, czy specyficznym podgrupom chorych. Bupropion to lek stosowany od kilkudziesięciu lat w leczeniu depresji (w USA zatwierdzony do stosowania w 1985 r.), o dużym doświadczeniu klinicznym.
- W opracowaniach wtórnych Cipriani 2018, Kishi 2023 i Cao 2022 dostępne są wyniki dla porównania BUP z większością ze zdefiniowanych w niniejszej analizie komparatorów, podczas gdy w Wagner 2018 dostępne są jedynie wyniki porównania bupropionu z worioteksyną. W badaniu Cipriani 2018 dostępne są wyniki porównania BUP ze zdefiniowanymi w niniejszym PICO komparatorami poza tianeptyną, mianseryną i moklobemidem. W badaniu Kishi 2023 dostępne są wyniki porównania BUP ze zdefiniowanymi w niniejszym PICO komparatorami poza trazodonem, klomipraminą, mianseryną i moklobemidem. W badaniu Cao 2022 dostępne są wyniki porównania BUP ze zdefiniowanymi w niniejszym PICO komparatorami poza trazodonem, tianeptyną, klomipraminą, fluwoksaminą, mianseryną i moklobemidem. Ponadto analizy Cipriani 2018 i Kishi 2023 dotyczą wielu punktów końcowych i uzupełniają się wzajemnie — jedna dotyczy leczenia doraźnego (Cipriani 2018), a druga fazy podtrzymującej (Kishi 2023). Badanie Cao 2022 dotyczy jedynie upośledzenia funkcjonowania w pracy, życiu społecznym i rodzinnym wg SDS a z opracowania Wagner 2018 wyniki dla porównania BUP z analizowanym w niniejszym przeglądzie komparatorem dostępne są jedynie dla odsetka odpowiedzi.
- Analiza przeprowadzona w ramach Cipriani 2018 jest rzetelna i dogłębna, zgodna z zalecanymi metodami i strategiami analitycznymi. Ogólna jakość badania jest wysoka i spełnia wszystkie aktualne standardy narzędzia oceny ISPOR. Autorzy przedstawiają równowagę między zapewnieniem użyteczności informacji a zapewnieniem trafności przeprowadzonych analiz. Co ważne, niektóre z opracowanych przez nich rozwiązań łączących różne wskaźniki wyników (tj. definicje skuteczności) pomogły zmaksymalizować uwzględnioną bazę dowodową (CADTH 2020).
- Badanie ma jednak pewne istotne ograniczenia. Po pierwsze, przedstawiona baza dowodowa pochodzi z badań klinicznych i dlatego może nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki i stosowania. Istotne czynniki, takie jak jednocześnie stosowane w praktyce terapie nefarmakologiczne i choroby współistniejące, nie

zostały zbadane i prawdopodobnie ograniczone przez ich wykluczenie z RCT. Znaczna część pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi może mieć dodatkowe współistniejące choroby psychiczne — nie zostali oni uwzględnieni w wielu analizowanych badaniach. Ograniczenie to dotyczy wszystkich włączonych do niniejszego przeglądu opracowań wtórnych — wszystkie oparto na wynikach badań RCT. Drugim ograniczeniem opracowania Cipriani 2018 jest to, że niektóre z uwzględnionych dowodów były niższej jakości lub nie zawierały wystarczającej ilości informacji, aby umożliwić analizę. Autorzy analizy odnieśli się do tego poprzez różnorodne analizy metaregresji i podgrup. Należy zauważyć, że te analizy wrażliwości nie zmieniły wniosków. Ponadto autorzy nie byli w stanie zbadać istotnych klinicznych i demograficznych modyfikatorów odpowiedzi na leczenie. Informacje te byłyby przydatne w opracowaniu bardziej zniuansowanych zaleceń klinicznych dotyczących wyboru leków spośród 21 różnych uwzględnionych leków przeciwdepresyjnych. Autorzy słusznie sugerują, że przyszłe badania muszą wykorzystywać dane z poziomu pacjentów, aby zbadać te ważne czynniki (CADTH 2020).

- Głównym ograniczeniem pozostałych opracowań wtórnych (Kishi 2023, Cao 2022 i Wagner 2018) jest ich jakość, która została oceniona jako krytycznie niska ze względu na negatywną ocenę wielu krytycznych i niekrytycznych domen (patrz rozdz. 4.1.3).
- Jakość badań pierwotnych włączonych do niniejszego przeglądu oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją – patrz rozdz. 4.2.2. Wszystkie ocenione badania nie miały opisu randomizacji, stąd ryzyko błędu w obu domenach dotyczących randomizacji jest nieznane. Ponadto w badaniu Hewett 2009 oceniono ryzyko błędu jako nieznane w domenie dotyczącej niekompletności wyników w związku z nieznaną różnicą chorych utraconych z obserwacji (różnica w przerwaniu fazy leczenia 6%). W odniesieniu do domeny selektywne raportowanie poza badaniem Thase 2006, w którym ryzyko błędu związane z tą domeną jest niskie, w pozostałych badaniach ryzyko to oszacowano na wysokie, w związku z brakiem pojedynczych wyników, jednakże należy zauważyć, że najważniejsze wyniki zostały w tych badaniach opisane. Ryzyko błędu w odniesieniu do pozostałych domen oceniono jako niskie.
- Wszystkie 4 badania pierwotne włączone do przeglądu stanowiły badania RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Faza leczenia trwała od 6 tyg. (badanie Weisler 1994) do 12 tyg. (badanie Thase 2006; w badaniach Hewett 2009 i Hewett 2010 trwała 8 tyg.). Badanie dla porównania bupropionu z trazodonem było mniejsze pod względem liczebności od badań dla porównania bupropionu z wenlafaksyną (60 osób w grupie vs ok. 16-200). We włączonych badaniach dawki maksymalne BUP i TRA przekraczają zarejestrowane a maksymalne WEN w badanych z kolei są niższe niż zalecane dawki maksymalne w ChPL (URPL ChPL). Brak jest jasnego stwierdzenia hipotez we włączonych badaniach.
- W badaniu Thase 2006 nie do końca jasno zdefiniowano drugorzędowe punkty końcowe. W badaniu Weisler 1994 brak jest zdefiniowania pierwszo- i drugorzędowych PK. Ogólnie pierwszorzędowe punkty końcowe różniły się między badaniami z wyjątkiem Hewett 2009 i Hewett 2010, w których była to ocena wg MADRS.
- We wszystkich badaniach zbliżony odsetek chorych nie ukończył leczenia bupropionem i aktywnym komparatorem (wnelfaksyną lub bupropionem w zależności od badania) – najwięcej w badaniach Thase 2006 (ponad 40%) i Weisler 1994 (ok. 40%), najmniej w badaniach Hewett 2009 (<20%) i Hewett 2010 (trochę ponad 20%).
- Wyniki badań pierwotnych przedstawiono w oparciu o publikacje – nie doliczono już własnych statystyk i nie przeprowadzono metaanalizy, w związku z tym, że badania te były już przedmiotem pełniejszych opracowań wtórnych z metaanalizami sieciowymi.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Z uwagi na liczne ograniczenia metodyki przedłożonej analizy oraz z uwagi na dostępność odpowiednich dowodów naukowych, zdaniem analityków Agencji, w ramach analizy klinicznej powinny zostać przeprowadzone własne porównania pośrednie.
- Ograniczeniem analizy jest fakt, że uwzględnione w analizie wnioskodawcy dane kliniczne odnoszą się do leku oryginalnego lub innych produktów generycznych zawierających bupropion, natomiast nie dotyczą bezpośrednio ocenianego produktu leczniczego Bupropion Neuraxpharm.
- Należy podkreślić, że brak dostępu do wszystkich publikacji włączonych do analizy, tj. Weisler 1994 uniemożliwił przeprowadzenie weryfikacji danych przedstawionych przez wnioskodawcę.
- W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych strategia wyszukiwania zastosowana przez wnioskodawcę uwzględniała jedynie technologie opcjonalne zakwalifikowane do grupy limitowej 187.0 Leki przeciwdepresyjne – inne, tj. duloksetynę, wenlafaksynę, trazodon i trapentynę. Zdaniem analityków Agencji, przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien obejmować wszystkie

technologie alternatywne uwzględnione w pozostałych analizach. Pominięcie części technologii opcjonalnych prowadzi do braku spójności w zakresie doboru komparatorów w analizie klinicznej.

- Ocena jakości randomizowanych badań klinicznych została przeprowadzona z wykorzystaniem narzędzia RoB1 (Higgins 2011). W świetle dostępności nowszego narzędzia, tj. RoB2 (Sterne 2019, Higgins 2024), wykorzystanie starszego narzędzia stanowi ograniczenie analizy.
- W ramach uzupełnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych do analizy klinicznej dodatkowo włączono 4 badania RCT, 1 przegląd systematyczny oraz 1 badanie RWE. Niemniej jednak nie odniesiono się do wpływu nowych dowodów naukowych na dotychczas zidentyfikowane ograniczenia ani nie przedstawiono zaktualizowanego zestawienia ograniczeń analizy. Brak aktualizacji ograniczeń uniemożliwia pełną ocenę jakości analizy klinicznej przedstawionej w ramach uzupełnienia względem wymagań minimalnych.
- Ponadto, w ramach prezentacji wyników dodatkowo włączonych dowodów naukowych, tj. 4 badania RCT, 1 przegląd systematyczny oraz 1 badanie RWE, nie wskazano informacji na temat istotności klinicznej dla uwzględnionych punktów końcowych w przypadku, których można wnioskować o równorzędności lub przewadze klinicznej ocenianej interwencji.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach oceny skuteczności analizowano wyniki następujących kwestionariuszy: GAF (ang. *Global Assessment of Functioning*); HRSD/HAM-D (ang. *Hamilton Rating Scale for Depression*); MADRS (ang. *Mongomery Asberg Depression Rating Scale*); CGI/CGI-S/CGI-I (ang. *Clinical Global Impression/ –Severity / – Improvement*), SDS (ang. *Sheehan Disability Scale*) oraz QIDS-SR (ang. *Quick Inventory of Depressive Symptomatology*).

Wyniki porównania bezpośredniego bupropion vs trazodon (RCT Weisler 1994)

W badaniu Weisler 1994 porównywano stosowanie bupropionu z trazodonem w populacji pacjentów ambulatoryjnych z dużą depresją. W ramieniu bupropionu odnotowano istotnie statystycznie wyższe odsetki remisji ocenianej skali HAMD – zarówno w zakresie redukcji o $\geq 50\%$ na koniec leczenia (OR = 1,93 (95%CI: 1,07; 3,46)), jak i redukcji o $\geq 50\%$ z jednoczesnym wynikiem końcowym < 10 pkt., ocenianej metodą LOCF (OR = 1,75 (95%CI: 1,04; 2,93)). Dla pozostałych parametrów nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic.

Szczegółowe wyniki oceny skuteczności z badania Weisler 1994 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności - RCT Weisler 1994 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Weisler 1994	
	BUP (N=59)	TRA (N=52)
HAMD – zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SE)	-16,1 (bd)	-12,8 (bd)
	p=ns	
HAMD – odsetki na koniec leczenia – redukcja HAMD o $\geq 50\%$:		
• odpowiedzi	56%	40%
	p=ns	
• remisji	OR = 1,93 (95%CI: 1,07; 3,46)	
HAMD – odsetki na koniec leczenia – HAMD o $\geq 50\%$ i końcowa ocena < 10 pkt. – LOCF		
• odpowiedzi	46%	31%
	p=ns	
• remisji	OR = 1,75 (95%CI: 1,04; 2,93)	
CGI-S – zmiana w odniesieniu do wartości początkowej, średnia (SE)	-2,4 (bd)	-2,0 (bd)
	p=ns	

Punkt końcowy	Weisler 1994	
	BUP (N=59)	TRA (N=52)
Odsetki odpowiedzi wg CGI-I na koniec leczenia	58%	46%
	p=ns	

Skróty: bd – brak danych; BUP – bupropion; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CGI-I - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – stopień poprawy/ globalna poprawa (ang. *Clinical Global Impression-Improvement/ Global Improvement*); CGI-S - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – nasilenie choroby (ang. *Clinical Global Impression-Severity of Illness*); HAMD – Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Depression Rating Scale*); LOCF – metoda ostatniej obserwacji przeniesionej do przodu (ang. *Last Observation Carried Forward*), ns - brak istotności statystycznej (ang. *non-significant*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); TRA – trazodon.

Wyniki porównania bezpośredniego bupropion vs wenlafaksyna (RCT Post 2006)

W badaniu Post 2006 porównywano stosowanie bupropionu z wenlafaksyną u dorosłych z dużymi epizodami depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, II lub nieokreślonej. W grupie bupropionu odnotowano istotnie statystycznie różnice w zakresie ryzyka przejścia do hipomanii lub manii, ocenianego na podstawie CGI-BP ≥ 3 lub YMRS >13 , a także na podstawie wzrostu nasilenia objawów o ≥ 2 punkty w skali CGI-B. Dla pozostałych parametrów nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic.

Szczegółowe wyniki oceny skuteczności z badania Post 2006 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – RCT Post 2006 (źródło: uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych)

Punkt końcowy	Post 2006	
	BUP (N=51)	WEN (N=65)
Odpowiedź IDS (50% poprawa), n (%)	17 (33)	24 (37)
	p=ns	
IDS lub CGI-BP, średnia (SD)	25 (49)	33 (51)
	p=ns	
Remisja IDS ≤ 12 , n (%)	19 (37)	16 (25)
	p=ns	
Remisja IDS ≤ 12 lub CGI-BP=1, n (%)	21 (41)	22 (34)
	p=ns	
Przejście do hipomanii i manii		
YMRS >13	10 (15)	2 (4)
	p=0,05	
CGI-BP ≥ 3 lub YMRS >13	20 (31)	7 (14)
	p=0,03	
CGI-BP wzrost o 2 pkt	19 (29)	5 (10)
	p<0,01	

Skróty: BUP – bupropion; CGI-BP – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – zaburzenia afektywne dwubiegunowe (ang. *Clinical Global Impression-Bipolar Version*); HRSD - Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Rating Scale for Depression*); IDS – inwentarz objawów depresyjnych (ang. *Inventory of depressive symptomatology*); SD – odchylenie standardowe; WEN – wenlafaksyna; YMRS – Skala Młodzieńczej Manii Younga (ang. *Young Mania Rating Scale*).

Wyniki porównania bezpośredniego bupropion vs wenlafaksyna (RCT Rush 2006)

W badaniu Rush 2006 porównywano stosowanie bupropionu z wenlafaksyną u dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnych z dużymi, niepsychotycznymi epizodami depresji. W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Szczegółowe wyniki oceny skuteczności z badania Rush 2006 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności - RCT Rush 2006 (źródło: uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych)

Punkt końcowy	Rush 2006	
	BUP (N=239)	WEN (N=250)
Remisja HRSD na końcu badania, n (%)	51 (21,3)	62 (24,8)
Remisja QIDS-SR-16 na końcu badania, n (%)	61 (25,5)	62 (25,0)
Odpowiedź QIDS-SR-16, n (%)	62 (26,1)	70 (28,2)
Zmiana QIDS-SR-16, n (%)	-16,4 (52,7)	-16,9 (72,4)
Wynik QIDS-SR-16 na końcu badania	10,5 (6,0)	10 (6,1)

Skróty: BUP – bupropion; HRSD - Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Rating Scale for Depression*); QIDS-SR-16 - Krótka Skala Objawów Depresji – Wersja Samooceny (ang. *Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report*); WEN – wenlafaksyna.

Wyniki porównania bezpośredniego bupropion vs wenlafaksyna (RCT Thase 2006)

W badaniu Thase 2006 odnotowano większy odsetek remisji wg HAMD-17 w grupie bupropionu vs wenlafaksyna (dla obu metod analizy danych zastosowanych w badaniu) i jednocześnie większy wskaźnik odpowiedzi wg CGI-I w grupie bupropionu vs wenlafaksyna (dla 1 z 2 metod analizy danych zastosowanych w badaniu). Dla pozostałych parametrów nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic.

Szczegółowe wyniki oceny skuteczności z badania Thase 2006 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności - RCT Thase 2006 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Thase 2006*	
	BUP (N=160)	WEN (N=164)
HAMD-17 – zmiana w 12 tyg. W stosunku do wartości wyjściowej (MMRM), średnia (SE)	-13,68 (0,61), p=ns	-12,69 (0,66), p=ns
HAMD-17 – metoda powtarzanych pomiarów, odsetki:		
• odpowiedzi	61%, p=ns	59%, p=ns
• remisji	OR = 1,93 (95%CI: 1,07; 3,46)	
HAMD-17 – LOCF, odsetki:		
• odpowiedzi	54%, p=ns	48%, p=ns
• remisji	OR = 1,75 (95%CI: 1,04; 2,93)	
CGI-S – zmiana w 12 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej (MMRM), średnia (SE)	-1,92 (0,09)	-1,82 (0,09)
	-0,10 (SE: 0,13) (95%CI: -0,35; 0,15), p=ns	
Odsetki odpowiedzi wg GCI-I na koniec leczenia – metoda powtarzanych pomiarów	82%	73%
	OR = 1,92 (95%CI: 1,04; 3,54)	
Odsetki odpowiedzi wg GCI-I na koniec leczenia – LOCF	68%	60%
	OR = 1,53 (95%CI: 0,94; 2,48)	

Skróty: bd – brak danych; BUP – bupropion; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CGI-I - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – stopień poprawy/ globalna poprawa (ang. *Clinical Global Impression-Improvement/ Global Improvement*); CGI-S - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – nasilenie choroby (ang. *Clinical Global Impression-Severity of Illness*); HAMD – Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Depression Rating Scale*); LOCF – metoda ostatniej obserwacji przeniesionej do przodu (ang. *Last Observation Carried Forward*), ns - brak istotności statystycznej (ang. *non-significant*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); WEN – wenlafaksyna.

*odpowiedź zdefiniowano jako $\geq 50\%$ redukcję całkowitego wyniku w skali HAMD-17 w stosunku do wartości początkowej / jako ocena „znaczna lub bardzo duża poprawa” w skali CGI-I; remisję zdefiniowano jako całkowity wynik w skali HAMD-17 wynoszący ≤ 7 .

Wyniki porównania bezpośredniego bupropion vs wenlafaksyna (RCT Hewett 2009)

W badaniu Hewett 2009 porównywano stosowanie bupropionu z wenlafaksyną w populacji pacjentów ambulatoryjnych z dużą depresją. W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Szczegółowe wyniki oceny skuteczności z badania Hewett 2009 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności - RCT Hewett 2009 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Hewett 2009	
	BUP (N=187)	WEN (N=185)
HAMA – zmiana w 8 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej (LOCF), średnia (SE)	-11,5 (0,56), N=170	-12,3 (0,58), N=164
MADRS – zmiana w 8 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej, średnia (SE)	LOCF: -16,0 (bd) OC: 18,2 (bd) N=bd	LOCF: -17,1 (bd) OC: 18,5 (bd) N=bd
	bd (95%Ci: -0,7; 2,9), p=ns/bd	
MADRS – zmiana w tyg. 8 (LOCF), odsetki:		
• odpowiedzi	57% (N=187)	65% (N=182)
• remisji	47% (N=187)	51% (N=182)
CGI-S – zmiana w 8 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej (LOCF)	-1,9 (0,10), N=187	-2,1 (0,10), N=182
Odsetki odpowiedzi wg CGI-S – zmiana w 8 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej (LOCF)	68% (N=187)	65% (N=182)
SDS – Zmiana w odniesieniu do wartości początkowej, średnia (SE)	-8,4 (bd), (N=bd)	-9,0 (bd) (N=bd)

Skróty: bd – brak danych; BUP – bupropion; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CGI-I - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – stopień poprawy/ globalna poprawa (ang. *Clinical Global Impression-Improvement/ Global Improvement*); CGI-S - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – nasilenie choroby (ang. *Clinical Global Impression-Severity of Illness*); HAMD – Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Depression Rating Scale*); LOCF – metoda ostatniej obserwacji przeniesionej do przodu (ang. *Last Observation Carried Forward*), ns - brak istotności statystycznej (ang. *non-significant*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); WEN – wenlafaksyna.

Wyniki porównania bezpośredniego bupropion vs wenlafaksyna (RCT Hewett 2010)

W badaniu Hewett 2010 odnotowano słabszą redukcję wyników wg MADRS w ramieniu bupropionu oraz mniejszy odsetek remisji wg MADRS w grupie bupropionu i jednocześnie mniejszy wskaźnik odpowiedzi wg CGI-I w grupie bupropionu. Dla pozostałych parametrów odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Szczegółowe wyniki oceny skuteczności z badania Hewett 2010 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności - RCT Hewett 2010 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Hewett 2010	
	BUP (N=202)	WEN (N=193)
HAMA – zmiana w odniesieniu do wartości początkowej (LS), średnia (SE)	-10,1 (0,63)*	-11,7 (0,66)*
MADRS – zmiana w 8 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej (LS), średnia (SE)	-14,7 (0,74)	-17,0 (0,76)
	LOCF: bd (95%CI: 0,3; 4,3), p=bd** OC: bd	
MADRS – zmiana w tyg. 8 (LS), odsetki:		
• odpowiedzi	57%	66%
• remisji	45%	56%
CGI-S – zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej (LS)	-1,9 (0,11)	-2,2 (0,11)
Odsetki odpowiedzi wg CGI-I – zmiana w 8 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej (LOCF)	57%	69%
SDS – Zmiana w odniesieniu do wartości początkowej, średnia (SE)	-7,8 (0,60)	-9,2 (0,62)

Skróty: bd – brak danych; BUP – bupropion; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CGI-I - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – stopień poprawy/ globalna poprawa (ang. *Clinical Global Impression-Improvement/ Global Improvement*); CGI-S - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – nasilenie choroby (ang. *Clinical Global Impression-Severity of Illness*); HAMD – Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. *Hamilton*

Depression Rating Scale); LOCF – metoda ostatniej obserwacji przeniesionej do przodu (ang. *Last Observation Carried Forward*), ns - brak istotności statystycznej (ang. *non-significant*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); WEN – wenlafaksyna.

*przyjęto, że wyniki te dotyczą wersji HAMA-17, jak w definicji odpowiedzi na leczenie

** związku z nieistotnym wynikiem porównania BUP z PLC, zgodnie z protokołem, prospektywnie zdefiniowana hierarchiczna procedura testowania zamkniętego nie pozwoliła na dalsze porównania statystyczne na poziomie istotności 0,05 między BUP a WEN (oraz między WEN a PLC) – pomimo tego przedstawiono wyniki takiego porównania;

Wyniki porównania bezpośredniego bupropion vs wenlafaksyna (RCT Fakhri 2023)

W badaniu Fakhri 2023 porównywano stosowanie bupropionu z wenlafaksyną u dorosłych z epizodami depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu II. W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Szczegółowe wyniki oceny skuteczności z badania Fakhri 2023 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności - RCT Fakhri 2023 (źródło: uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych)

Punkt końcowy	Fakhri 2023	
	BUP (N=20)	WEN (N=20)
HRSD przed, średnia (SD)	30,95 (3,62)	29,95 (4,27)
	p=0,43	
HRSD po, średnia (SD)	19,70 (7,39)	16,50 (6,35)
	p=0,15	
Myśli samobójcze przed leczeniem, średnia (SD)	2,00 (0,79)	2,10 (0,78)
	p=0,69	
Myśli samobójcze po leczeniu, średnia (SD)	1,65 (1,33)	1,00 (0,97)
	p=0,06	

Skróty: BUP – bupropion; HRSD - Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Rating Scale for Depression*); SD – odchylenie standardowe; WEN – wenlafaksyna.

Wyniki porównania bezpośredniego bupropion vs duloksetyna (RCT Rosso 2012)

W badaniu Rosso 2012 porównywano stosowanie bupropionu z duloksetyną u dorosłych pacjentów z dużymi epizodami depresji oporni na leczenie ≥ 2 SSRI. W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Szczegółowe wyniki oceny skuteczności z badania Rosso 2012 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności - RCT Rosso 2012 (źródło: uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych)

Punkt końcowy	Rosso 2012	
	BUP (N=21)	DUL (N=25)
HRSD, średnia (SD)	12,76 (6,2)	12,3 (5,9)
	p=0,793	
CGI-S, średnia (SD)	2,0 (1,1)	1,9 (0,9)
	p=0,653	
GAF, średnia (SD)	78,44 (9,9)	76,8 (8,9)
	p=0,565	
% odpowiedzi	64	71,4
	p=0,754	
% remisji	32	38,1
	p=0,760	

Skróty: BUP – bupropion; CGI-S – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – nasilenie choroby (ang. *Clinical Global Impression-Severity of Illness*); DUL – duloksetyna; GAF – ogólna ocena funkcjonowania (ang. *Global Assessment of Functioning*); HRSD – Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Rating Scale for Depression*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Wyniki opracowań wtórnych – badanie RWE (Petimar 2024)

W badaniu RWE Petimar 2024 wykazano, że spośród 7 leków (escitalopram, paroksetyna, duloksetyna, wenlafaksyna, citalopram, fluoksetyna, bupropion), które podlegały porównaniu z sertralina, jedynie wśród grupy pacjentów leczonej bupropionem odnotowano istotnie statystyczną redukcję masy ciała w całym okresie

obserwacji. Terapia bupropionem wiązała się z 14–22% zmniejszeniem ryzyka wzrostu masy ciała o $\geq 5\%$ względem wyjściowej masy ciała. Poziom adherencji był również najwyższy w grupie pacjentów leczonych bupropionem i wynosił 41%.

Szczegółowe wyniki badania Petimar 2024 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki badania Petimar 2024 - analiza ITT (źródło: Petimar 2024)

Substancja czynna	6 mies.	12 mies.	24 mies.
Zmiana masy ciała, kg, średnia (95% CI)			
Sertralina	0,00 (Referencja)	0,00 (Referencja)	0,00 (Referencja)
Citalopram	0,12 (0,02; 0,23)	0,03 (-0,12; 0,19)	-0,11 (-0,33; 0,11)
Escitalopram	0,41 (0,31; 0,52)	0,41 (0,25; 0,56)	0,16 (-0,08; 0,40)
Fluoksetyna	-0,07 (-0,19; 0,04)	-0,06 (-0,22; 0,10)	-0,20 (-0,45; 0,05)
Paroksetyna	0,37 (0,20; 0,54)	0,15 (-0,08; 0,37)	-0,14 (-0,46; 0,21)
Bupropion	-0,22 (-0,33; -0,12)	-0,71 (-0,87; -0,55)	-0,91 (-1,14; -0,66)
Duloksetyna	0,34 (0,22; 0,44)	-0,11 (-0,29; 0,04)	-0,69 (-0,93; -0,43)
Wenlafaksyna	0,17 (0,03; 0,31)	-0,12 (-0,30; 0,08)	-0,59 (-0,87; -0,32)
Wzrost masy ciała o $\geq 5\%$ wyjściowej masy ciała, RR (95% CI)			
Sertralina	1,00 (Referencja)	1,00 (Referencja)	1,00 (Referencja)
Citalopram	1,01 (0,97; 1,06)	1,02 (0,98; 1,06)	1,00 (0,96; 1,05)
Escitalopram	1,15 (1,10; 1,20)	1,10 (1,06; 1,15)	1,01 (0,96; 1,06)
Fluoksetyna	0,98 (0,93; 1,03)	0,96 (0,92; 1,01)	0,96 (0,92; 1,01)
Paroksetyna	1,14 (1,06; 1,22)	1,03 (0,95; 1,09)	0,96 (0,90; 1,03)
Bupropion	0,85 (0,81; 0,89)	0,78 (0,75; 0,82)	0,86 (0,81; 0,90)
Duloksetyna	1,10 (1,04; 1,15)	1,00 (0,95; 1,04)	0,92 (0,87; 0,97)
Wenlafaksyna	1,02 (0,96; 1,08)	0,95 (0,89; 1,00)	0,90 (0,85; 0,96)

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki porównania bezpośredniego bupropion vs trazodon (RCT Weisler 1994) oraz bupropion vs wenflaksyna (RCT Thase 2006, Rush 2006, Hewett 2009, Hewett 2010)

Punkty końcowe analizy bezpieczeństwa obejmowały zdarzenia niepożądane łącznie (w tym ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia/badania).

We wszystkich badaniach RCT oceniających bezpieczeństwo, tj. Weisler 1994, Thase 2006, Rush 2006, Hewett 2009 oraz Hewett 2010 większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

W badaniu Hewett 2010 odnotowano mniejszy odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem w ramieniu bupropionu (53%) niż w grupie wenlafaksyny (67%). Ponadto, w badaniu Thase 2006 odnotowano mniejszy odsetek zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia w ramieniu bupropionu (61%) niż w grupie wenlafaksyny (99%).

Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Zestawienie głównych wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań RCT (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Thase 2006		Rush 2006		Hewett 2009		Hewett 2010		Weisler 1994
	BUP (N=168)	WEN (N=174)	BUP (N=239)	WEN (N=250)	BUP (N=187)	WEN (N=187)	BUP (N=203)	WEN (N=199)	BUP i TRA (N=122)
Zdarzenie niepożądane	bd*	bd*	bd	bd	88 (47%)***	93 (50%)***	108 (53%)^^	133 (67%)^^	91 (75%)#
Zdarzenie niepożądane odnotowane w trakcie leczenia###	102 (61%)	172 (99%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	Bd
Ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym	0 (0%)/1 (<1%)**	3 (2%)/1 (<1%)**	5 (2,1%)	6 (2,4%)^	1 (<1%)^	2 (1%)^	1 (<1%)^^	4 (2%)^^	bd###
Zgon	0	0	1	0	bd	bd	0	0	bd

Skróty: bd – brak danych; BUP – bupropion; TRA – trazodon; WEN – wenflaksyna.

* w fazie odstawiania 16% pacjentów leczonych BUP i 25% pacjentów leczonych WEN zgłosiło co najmniej jedno ZN;

** podczas leczenia zgłoszono trzy ciężkie ZN, wszystkie w grupie leczonej WEN: poronienie samoistne, próbę samobójczą i zapalenie wyrostka robaczkowego; po leczeniu zgłoszono 2 ciężkie ZN: zapalenie wyrostka robaczkowego (BUP) i depresję (WEN); w trakcie badania nie zgłoszono żadnych zgonów. Nie zgłoszono również żadnych napadów padaczkowych;

*** w fazie odstawiania ZN zgłaszało 12% pacjentów w grupie WEN (zawroty głowy, hipersomnia, astenia, zmęczenie, drażliwość, nieprawidłowy zespół QRS w EKG), a 6% pacjentów w grupie BUP (ból głowy, pragnienie, biegunka, suchość w ustach);

^ częstość występowania ZN zgłoszonych w fazie obserwacji wyniosła 13% w przypadku WEN i 11% w przypadku BUP i placebo; w BUP przedawkowanie badanego leku; brak następstw, w WEN próba samobójcza i omdlenie; w trakcie badania nie zgłoszono żadnych zgonów; nie zgłoszono również żadnych napadów padaczkowych w grupach BUP i WEN;

^^ w fazie odstawiania (odstawiano tylko WEN), ZN zgłosiło 15% pacjentów w grupie WEN i 7% pacjentów w grupie BUP (ból głowy był najczęstszym ZN w fazie zmniejszania dawki – 4% w przypadku WEN i 1% w przypadku BUP); częstość występowania ZN zgłaszanych w fazie obserwacji wyniosła 25% w przypadku WEN i 10% w przypadku BUP (zawroty głowy były najczęstszym ZN w fazie obserwacji – 7% w przypadku WEN i 1% w przypadku BUP);

^^^ w BUP złamanie doznane w wypadku samochodowym, w WEN odmiedniczkowe zapalenie nerek, nasilenie depresji, wydłużenie odstępu QTc i zapalenie błony śluzowej żołądka (zapalenie błony śluzowej żołądka było jedynym ciężkim ZN, które badacz przypisał badanemu leкови), nie odnotowano żadnych przypadków myśli samobójczych u żadnego z pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej BUP lub WEN; w trakcie badania nie zgłoszono żadnych zgonów; nie zgłoszono również żadnych napadów padaczkowych w grupach BUP i WEN;

w trakcie leczenia zgłoszono łącznie 91 ZN (BUP wiązał się ze statystycznie istotnie większą częstością występowania anoreksji i lęku, a TRA ze statystycznie istotnie większą częstością występowania senności, wzmożonego apetytu i obrzęków);

3 pacjentów (1 leczony BUP i 2 leczonych TRA) wymagało hospitalizacji w trakcie badania - wszystkich trzech pacjentów wypisano do domu w stanie stabilnym, bez powikłań.

zgłaszane przez ≥5% uczestników w którejkolwiek z grup podczas fazy leczenia i z różnicą ≥5 punktów procentowych między terapiami

Informacje z ChPL

Do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych bardzo często, tj. występujących ≥1/10 zaliczono bezsenność oraz ból głowy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę konsekwencji kosztów (CCA).

Porównywane interwencje

Produkt leczniczy Bupropion Neuraxpharm porównano z innymi refundowanymi, lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi w leczeniu dużych epizodów depresji, tj.: duloksetyną, wenlafaksyną, trazodonem, tianeptyną, agomelatyną, klomipraminą, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina, fluwoksaminą, mianseryną, moklobemidem i wortioksetyną.

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci, u których występują duże epizody depresji.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Przyjęto 1-roczny horyzont czasowy.

Model

W analizie wykorzystano model opracowany w programie MS Excel, w którym na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy bupropionem oraz komparatorami. Koszty bupropionu w scenariuszu podstawowym przyjęto bez uwzględnienia jego obecności na liście leków wydawanych bezpłatnie (D2), natomiast w analizie wrażliwości przedstawiono wyniki scenariusza uwzględniającego wydawanie pacjentom części opakowań bezpłatnie w ramach listy D2.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca, na podstawie analizy klinicznej, przyjął wniosek o braku jednoznacznych dowodów potwierdzających przewagę którejkolwiek z porównywanych interwencji, zatem w modelu założono brak różnic w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie rozważanych opcji terapeutycznych. Wg wnioskodawcy: „założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych oraz ocena wyłącznie kosztów obu terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów.”

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne, tj. kosztów nabycia leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Nie uwzględniono również kosztów niemedycznych i pośrednich, gdyż ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami uznano za pomijalnie małe.

W analizie podstawowej uwzględniono refundację wnioskowanej technologii

w istniejącej grupie limitowej „187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne”. Refundację w ramach nowej grupy limitowej testowano w analizie wrażliwości. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 19. Koszt wnioskowanej technologii (Bupropion Neuraxpharm)

Zawartość opakowania	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD* [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Bupropion Neuraxpharm, 30 tabl. po 150 mg	■	■	■	■	■	■	■
Bupropion Neuraxpharm, 30 tabl. po 300 mg	■	■	■	■	■	■	■

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

* Cena detaliczna z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej na poziomie 6% oraz marży detalicznej zgodnej z zapisami w ustawie refundacyjnej i uwzględnieniem obecnej podstawy limitu, który stanowi preparat wenlafaksyny: Efectin ER 150 (kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 m, 28 szt., kod GTIN: 5909990494019)

W celu oszacowania kosztów 1 dnia terapii, dawkowanie w scenariuszu podstawowym przyjęto zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową (DDD) według WHO (WHO 2025), tj. 300 mg dziennie. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano wariant, zgodnie z którym chorzy przyjmują dawki równoważne 300 mg bupropionu oraz wariant, zgodnie z którym chorzy przyjmują 1 tabletkę danego leku dziennie.

Koszty komparatorów przyjęto w oparciu o ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 18.12.2025 r., ważne udziałem w rynku poszczególnych opakowań na podstawie danych pochodzących z raportów refundacyjnych za okres lipiec 2024 – czerwiec 2025 r., przeliczone na liczbę sprzedanych DDD (scenariusz podstawowy) bądź PDD (scenariusze analizy wrażliwości). W dodatkowych scenariuszach analizy wrażliwości uwzględniono różne warianty udziału opakowań 150 mg i 300 mg w rynku, a także możliwość refundacji poszczególnych komparatorów oraz bupropionu w ramach listy D2.

Składowe modelowanych kosztów szczegółowo przedstawiono w rozdz. 6.1 AE wnioskodawcy oraz w aneksie do analiz wnioskodawcy.

Użyteczności

W celu zidentyfikowania odpowiedniego przeglądu systematycznego, dotyczącego użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazie MEDLINE. Odnalazł przegląd systematyczny, opublikowany w 2021 roku (Brockbank 2021), którego celem było m.in. zidentyfikowanie opublikowanych wartości użyteczności stanu zdrowia (raportowano z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D) u chorych z dużymi epizodami depresji leczonych farmakologicznie. W analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto efekt zdrowotny równy 0,53, tj. średnią pochodzącą z badań pierwotnych uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego Brockbank 2021. W analizie wrażliwości przetestowano scenariusze zakładające alternatywne wartości użyteczności przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Brockbank 2021.

Ponieważ w ramach niniejszej analizy założono porównywalną skuteczność wnioskowanego leku oraz komparatorów, wartość przyjętego do obliczeń wyniku zdrowotnego i oszacowanego współczynnika użyteczności nie ma wpływu na wyniki analizy.

Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy (1 rok) w analizie nie uwzględniano dyskontowania.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy minimalizacji kosztów.

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej.

Lek	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa wspólna [zł]	
	Koszty	Różnica	Koszty	Różnica
Bupropion				
Fluoksetyna	136,10			
Fluwoksamina	129,79			
Sertralina	126,56			
Paroksetyna	125,79			
Wenlafaksyna*	257,50			
Duloksetyna*	273,34			
Trazodon*	271,75			
Mianseryna	505,86			
Moklobemid	317,52			
Agomelatyna	563,57			
Wortiooksetyna	806,38			
Klomipramina	593,83			
Tianeptyna*	313,31			

* leki refundowane w ramach grupy limitowej 187.0

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy roczny koszt terapii preparatem Bupropion Neuraxpharm w przypadku przyjmowania dobowej dawki równej 300 mg, wyniesie ok. [redacted] z perspektywy NFZ i będzie niższy od stosowania duloksetyny, mianseryny, moklobemidu, agomelatyny, wortiooksetyny, klomipraminy i tianeptyny ([redacted]) oraz wyższy od stosowania pozostałych komparatorów ([redacted]). Z perspektywy wspólnej roczny koszt terapii wnioskowanym lekiem wyniesie ok. [redacted] i będzie wyższy od stosowania każdego z przyjętych komparatorów [redacted].

Poniżej przedstawiono, wykonane przez wnioskodawcę, zestawienie konsekwencji zdrowotnych stosowania bupropionu w porównaniu z komparatorami. Szczegółowe zestawienie współczynników wyników zdrowotnych i kosztów dla technologii opcjonalnych w zależności od wariantu analizy przedstawiono w Aneksie do analizy wnioskodawcy w tabeli nr 17.

Tabela 21. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego leku w porównaniu z komparatorami

Konsekwencje zdrowotne: bupropion vs refundowane leki przeciwdepresyjne
<p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bupropionu w leczeniu dużych epizodów depresji (MDD) u dorosłych pacjentów, w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi refundowanymi w Polsce w docelowej populacji tj.: z duloksetyną, wenlafaksyną, trazodonem i tianeptyną (leki z tej samej grupy limitowej co wnioskowana dla BUP) oraz z agomelatyną, klomipraminą, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina, fluwoksamina, mianseryną, moklobemidem i wortiooksetyną (leki z innej grupy limitowej) przedstawiono na podstawie wyników metaanaliz opartych na przeglądach systematycznych (z ostatnich 10 lat w związku z bardzo dużą ilością trafień) – w przypadku porównania z refundowanymi lekami przeciwdepresyjnymi nienależącymi do grupy 187.0 oraz badań RCT, w przypadku porównania z refundowanymi lekami przeciwdepresyjnymi należącymi do grupy 187.0.</p> <p>Najbardziej kompleksowe (włączono do niego 522 badania kliniczne z udziałem 116 477 osób) i wiarygodne (jakość opracowania oceniono jako wysoką a dane z tego opracowania zostały udostępnione online i były przedmiotem wielu późniejszych wtórnych analiz / analiz <i>post-hoc</i>: Vinatier 2024, Cheng 2021, Hengartner 2020, Munkholm 2020) stanowi opracowanie wtórne Cipriani 2018. Zgodnie z uzyskanymi wynikami metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w ramach opracowania Cipriani 2018, bupropion cechuje porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo ze zdefiniowanymi komparatorami, w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych, tj. odsetków odpowiedzi (mierzonych całkowitą liczbą pacjentów, u których nastąpiła redukcja o $\geq 50\%$ całkowitego wyniku w standaryzowanej skali oceny depresji przez obserwatora; pierwszorzędowy PK badania), przerywania leczenia z dowolnej przyczyny (akceptowalność leczenia; pierwszorzędowy PK badania), oceny punktowej depresji, remisji (w tym przypadku dla BUP vs TRA wynik wyszedł istotnie statystycznie na korzyść BUP) oraz przerywania badań z powodu zdarzeń niepożądanych. Również wyniki pozostałych włączonych opracowań wtórnych wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo bupropionu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi. Analiza randomizowanych badań z grupą kontrolną włączonych do analizy również potwierdza brak wykazania przewag którejś z analizowanych aktywnych opcji leczniczych nad drugą.</p>

Konsekwencje zdrowotne: bupropion vs refundowane leki przeciwdepresyjne

Mając na uwadze powyższe uznano, że bupropion charakteryzuje się porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem w leczeniu dużych epizodów depresji u dorosłych pacjentów do innych leków przeciwdepresyjnych stanowiących komparatory w niniejszej analizie. Powyższy wniosek znajduje odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych – nie tylko w ramach samych rekomendacji, ale również metaanalizy i przeglądy systematyczne uwzględniane w wytycznych klinicznych wskazują, że różnice w skuteczności pomiędzy poszczególnymi lekami przeciwdepresyjnymi w leczeniu MDD u dorosłych są na ogół niewielkie, brak jest dowodów pozwalających na jednoznaczne uszeregowanie leków w sekwencji „od najlepszych do gorszych”, a wybór leku jest w większym stopniu determinowany profilem tolerancji, mechanizmem działania oraz dopasowaniem do obrazu klinicznego pacjenta niż przypisaną „linią leczenia” (RANZCP 2020, CANMAT 2024). Warto także pamiętać, że zgodnie ze wszystkimi zidentyfikowanymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu MDD stosowane są różne równorzędne opcje terapeutyczne (w tym bupropion jako jedna z nich), dopasowywane indywidualnie do pacjenta w zależności m.in. od dominujących objawów depresyjnych, chorób współistniejących, preferencji pacjenta związanych z wcześniejszym leczeniem i jego oczekiwań — nie ma jednego standardowego schematu postępowania. Zamiast tego poszczególne wytyczne rekomendują kilka równorzędnych opcji farmakoterapii początkowej, traktują większość leków przeciwdepresyjnych jako porównywalne pod względem skuteczności populacyjnej oraz podkreślają znaczenie indywidualnych czynników klinicznych przy wyborze leczenia (PTP 2021, CANMAT 2024, ACP 2023, ACP 2025, VA/DoD 2022, NICE 2022, RANZCP 2020).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca oszacował ceny wnioskowanego leku zgodnie z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. dla scenariusza, w którym różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnych jest równa zero. Szczegółowe wyniki analizy progowej względem wszystkich komparatorów (ceny oszacowano przy uwzględnieniu najniższych jednostkowych cen dla każdego z komparatorów) przedstawione zostały w Aneksie do analiz wnioskodawcy w rozdz. 5.2.1.3.

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowane w związku z zachodzeniem tych okoliczności, ceny zbytu netto produktu Bupropion Neuraxpharm względem komparatorów o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku analizy z perspektywy NFZ, lekiem o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów okazała się paroksetyna, natomiast w przypadku analizy z perspektywy wspólnej – sertralina.

Tabela 22. Wyniki analizy progowej.

Komparator	Cena zbytu netto za opakowanie leku zgodna z art. 13. ust 3. Ustawy o Refundacji [zł]	
	Bupropion Neuraxpharm 150 mg	Bupropion Neuraxpharm 300 mg
Perspektywa NFZ		
Paroksetyna (Paroxinor, tabl. powł., 20 mg)	■	■
Perspektywa wspólna		
Sertralina (Sastium, tabl. powł., 100 mg)	■	■

Z perspektywy NFZ cena zbytu netto za opakowanie Bupropion Neuraxpharm 150 mg i 300 mg, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt stosowania paroksetyny wyniosła odpowiednio ■, natomiast z perspektywy wspólnej cena zbytu netto za opakowanie Bupropion Neuraxpharm 150 mg i 300 mg, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt sertraliny wyniosła ■. Oszacowane ceny są ■ od cen wnioskowanych.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził obliczenia 11 alternatywnych scenariuszy testujących wartości parametrów modelu. W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze przetestowane w ramach tej analizy.

Tabela 23. Scenariusze testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości

Scenariusz	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Opis i wartości w rozdziale
Dawkowanie	Zgodnie z DDD	Dawkowanie według dawek równoważnych z badań RCT (Hayasaka 2015)	Z uwagi na różne dopuszczalne dawkowanie poszczególnych leków, uwzględniono zarówno dawkowanie danego leku na poziomie równym jego DDD oraz dawkowanie według dawek równoważnych oszacowanych na podstawie badań RCT i przedstawionych w badaniu Hayasaka 2015.
		PDD=1 tabletki/ dzień	Z uwagi na różne dopuszczalne dawkowanie poszczególnych leków, uwzględniono zarówno dawkowanie danego leku na poziomie równym jego DDD oraz przyjęto zasadę traktowania pojedynczej dawki (tabletki) w każdym z opakowań jako dawki dziennej leku odpowiedniej dla pacjenta
Udział opakowań bupropionu	Różnica kosztów pomiędzy Bupropionem Neuraxpharm a komparatorami oszacowana w oparciu o średni udział poszczególnych opakowań ważony średnią liczbą sprzedanych opakowań Bupropionu Neuraxpharm w ramach rynku prywatnego w 2024 r.	Różnica kosztów pomiędzy Bupropionem Neuraxpharm a komparatorami liczona przy założeniu, że udział jego poszczególnych opakowań będzie odpowiadał obecnemu udziałowi wszystkich preparatów zawierających bupropion i sprzedawanych w ramach rynku prywatnego.	Z uwagi na obecność 2 preparatów Bupropion Neuraxpharm różniących się jedynie zawartością bupropionu, analiza podstawowa obejmuje obliczenia w oparciu o średni udział poszczególnych opakowań ważony średnią liczbą sprzedanych opakowań Bupropionu Neuraxpharm w ramach rynku prywatnego w 2024 r., a w ramach scenariusza wrażliwości koszty porównywano przy założeniu, że udział poszczególnych preparatów będzie odpowiadał obecnemu udziałowi wszystkich preparatów zawierających bupropion i również sprzedawanych w ramach rynku prywatnego.
		Różnica kosztów pomiędzy Bupropionem Neuraxpharm a komparatorami liczona przy założeniu, że udział jego poszczególnych opakowań będzie odpowiadał średniej z udziału opakowań Bupropionu Neuraxpharm i wszystkich opakowań bupropionu, sprzedawanych w ramach rynku prywatnego.	Z uwagi na obecność 2 preparatów Bupropion Neuraxpharm różniących się jedynie zawartością bupropionu, analiza podstawowa obejmuje obliczenia w oparciu o średni udział poszczególnych opakowań ważony średnią liczbą sprzedanych opakowań Bupropionu Neuraxpharm w ramach rynku prywatnego w 2024 r., a w ramach scenariusza wrażliwości koszty porównywano przy założeniu, że udział poszczególnych preparatów będzie odpowiadał średniej z udziału opakowań Bupropionu Neuraxpharm i wszystkich opakowań bupropionu, sprzedawanych w ramach rynku prywatnego.
Opakowania wydawane bezpłatnie (lista D2 Obwieszczenia MZ)	Nieuwzględnienie kosztów związanych z bezpłatnym wydawaniem opakowań poszczególnych leków przeciwdepresyjnych w ramach listy D2	Uwzględnienie opakowań poszczególnych leków przeciwdepresyjnych wydawanych bezpłatnie zgodnie ze stanem aktualnym (odsetek wyliczony na podstawie Raportu Refundacyjnego i Obwieszczenia MZ) w ramach listy D2 oraz przyjęcie założenia, że po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych, 3,0% opakowań Bupropionu Neuraxpharm będzie wydawanych bezpłatnie	W ramach analizy podstawowej uwzględniono oszacowanie kosztów poszczególnych leków przeciwdepresyjnych wyłącznie zgodnie z przypisanymi im poziomami odpłatności (30% lub ryczałt). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowe koszty związane z wydawaniem poszczególnych leków bezpłatnie w ramach listy D2 (odsetki wyliczone na podstawie Raportu Refundacyjnego i Obwieszczenia MZ) oraz przyjęto założenie, że po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych, 2,50% opakowań Bupropionu Neuraxpharm będzie wydawanych bezpłatnie
		Uwzględnienie opakowań poszczególnych leków przeciwdepresyjnych wydawanych bezpłatnie zgodnie ze stanem aktualnym (odsetek wyliczony na podstawie Raportu Refundacyjnego i Obwieszczenia MZ) w ramach listy D2 oraz przyjęcie założenia, że po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych, 5,0% opakowań Bupropionu Neuraxpharm będzie wydawanych bezpłatnie	W ramach analizy podstawowej uwzględniono oszacowanie kosztów poszczególnych leków przeciwdepresyjnych wyłącznie zgodnie z przypisanymi im poziomami odpłatności (30% lub ryczałt). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowe koszty związane z wydawaniem poszczególnych leków bezpłatnie w ramach listy D2 (odsetki wyliczone na podstawie Raportu Refundacyjnego i Obwieszczenia MZ) oraz przyjęto założenie, że po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych, 5,0% opakowań Bupropionu Neuraxpharm będzie wydawanych bezpłatnie
		Uwzględnienie opakowań poszczególnych leków przeciwdepresyjnych wydawanych bezpłatnie zgodnie ze stanem aktualnym (odsetek	W ramach analizy podstawowej uwzględniono oszacowanie kosztów poszczególnych leków przeciwdepresyjnych wyłącznie zgodnie z przypisanymi im poziomami odpłatności (30% lub ryczałt). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono

Scenariusz	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Opis i wartości w rozdziale
		wyliczony na podstawie Raportu Refundacyjnego i Obwieszczenia MZ) w ramach listy D2 oraz przyjęcie założenia, że po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych, 8,0% opakowań Bupropionu Neuraxpharm będzie wydawanych bezpłatnie	dodatkowe koszty związane z wydawaniem poszczególnych leków bezpłatnie w ramach listy D2 (odsetki wyliczone na podstawie Raportu Refundacyjnego i Obwieszczenia MZ) oraz przyjęte założenie, że po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych, 10,0% opakowań Bupropionu Neuraxpharm będzie wydawanych bezpłatnie
Grupa limitowa	Finansowanie preparatów Bupropion Neuraxpharm w ramach istniejącej grupy limitowej 187.0.	Utworzenie nowej grupy limitowej.	W związku z faktem, iż część komparatorów finansowana jest w ramach osobnych grup limitowych uwzględniono możliwość finansowania bupropionu w ramach odrębnej grupy limitowej.
Wartość użyteczności	0,53 (średnia wszystkich wartości z przeglądu systematycznego Brockbank 2021)	0,20	wartość minimalna wskazana w przeglądzie systematycznym Brockbank 2021
		0,47	średnia wyłącznie z badań międzynarodowych, uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Brockbank 2021
		0,85	wartość maksymalna wskazana w przeglądzie systematycznym Brockbank 2021

Spośród ww. scenariuszy

W przypadku scenariuszy analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent)

Uwzględnienie obecności bupropionu na liście D2 Obwieszczenia MZ

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Aneksie do analiz wnioskodawcy (rozdz. 5.2.1.3).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dużych epizodów depresji, natomiast przedłożona analiza ekonomiczna dotyczy leczenia dużych epizodów depresji w populacji pacjentów dorosłych. Jednakże wg ChPL Bupropion Neuraxpharm wnioskowany lek nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, a wg wnioskodawcy liczebność dzieci i młodzieży, u której uzasadnione byłoby zastosowanie bupropionu jest pomijalnie mała.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Nie jest jasne czy w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy Bupropion Neuraxpharm będzie refundowany w ramach nowej czy istniejącej grupy limitowej (szersze wyjaśnienie poniżej w rozdz. 5.3.1). W AWA przedstawiono warianty obliczeń uwzględniające oba scenariusze analizy.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę konsekwencji kosztów (CCA).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wszystkimi uwzględnionymi komparatorami, zatem złożenie o porównywalnej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii względem tych komparatorów charakteryzuje się znaczną niepewnością. W związku z powyższym jako podstawową technikę AE należałoby uznać analizę kosztów konsekwencji.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto 1-roczy horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	–	Ze względu na przyjęty horyzont czasowy (1 rok) w analizie nie uwzględniano dyskontowania
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	W ramach niniejszej analizy założono porównywalną skuteczność wnioskowanego leku oraz komparatorów, w związku z czym wartość oszacowanego współczynnika użyteczności nie ma wpływu na wyniki analizy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 8):

- 1) Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii bupropionem (Bupropion Neuraxpharm®) w porównaniu do terapii innymi lekami przeciwdepresyjnymi refundowanymi w Polsce w docelowej populacji (lub jej podgrupie), tj.: z duloksetyną, wenlafaksyną, trazodonem, tianeptyną, agomelatyną, klomipraminą, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina, fluwoksaminą, mianseryną, moklobemidem i wortioksetyną, wykonano analizę minimalizacji kosztów. Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych oraz ocena wyłącznie kosztów obu terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów.

Przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów stanowi pewnego rodzaju ograniczenie, gdyż zakłada brak wyższości żadnej z porównywanej substancji. Z pewnością bupropion i wybrane komparatory charakteryzują się odmienną skutecznością i bezpieczeństwem, jednakże na podstawie analizy klinicznej stwierdzono, że nie jest możliwe wykazanie wyższości interwencji lub komparatora.

Komentarz analityków AOTMiT:

W opinii analityków Agencji w związku z brakiem jednoznacznych przesłanek dla przyjęcia równorzędności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatorów, założenie o porównywalnej skuteczności klinicznej tych terapii charakteryzuje się znaczną niepewnością. Należy zwrócić uwagę, że wg Wytycznych AOTMiT 2016 analiza minimalizacji kosztów jest techniką właściwą jedynie w przypadku „stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie”. Na prośbę analityków Agencji wyrażoną w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych o przedstawienie wyników analizy w formie CUA lub CCA, wnioskodawca przedstawił wyniki analizy konsekwencji kosztów.

- 2) W niniejszej analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydłużenie horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie. Tym samym, wydłużenie horyzontu czasowego nie podnosi jakości analizy, a przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi ograniczenia. Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (12 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano efektów, ani kosztów.
- 3) Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. kosztów nabycia leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem

i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich, gdyż ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Przyjęto założenie, zgodnie z którym wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem jest niewielki.

- 4) *W niniejszej analizie, w celu oszacowania kosztów 1 dnia terapii, dawkowanie w scenariuszu podstawowym przyjęto zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową (ang. defined daily dose) według WHO (WHO 2025). W scenariuszu podstawowym koszty poszczególnych komparatorów przyrównywano do średniego ważonego liczbą sprzedanych opakowań preparatu Bupropion Neuraxpharm® (opakowania 150 mg i 300 mg) w ramach rynku prywatnego (w 2024 r.), kosztu bupropionu.*
- 5) *Bupropion nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania bupropionu (Bupropion Neuraxpharm®) w leczeniu dużych epizodów depresji u dorosłych w ramach refundacji aptecznej w ramach istniejącej grupy limitowej „187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne”.*

Komentarz analityków AOTMiT:

Jak podkreślił wnioskodawca nie wykazano, by stosowanie bupropionu dawało dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do innych leków przeciwdepresyjnych stosowanych w Polsce. Zatem nie stwierdzono podstaw do utworzenia osobnej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego, jednocześnie wnioskodawca nie zidentyfikował grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do bupropionu. Należy zauważyć, że w przeprowadzonym, w ramach analizy wrażliwości, scenariuszu, w którym wnioskowany lek (Bupropion Neuraxpharm) refundowany jest w nowej, odrębnej grupie limitowej następuje [redacted] kosztów stosowania bupropionu z perspektywy płatnika publicznego.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W analizie przedstawiono porównanie kosztów stosowania wnioskowanego leku oraz terapii opcjonalnych na podstawie średniego kosztu komparatorów ważonego udziałami oraz (na prośbę AOTMiT wyrażoną w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych) względem najtańszych preparatów każdej z technologii opcjonalnych. Jak zauważył wnioskodawca: *„Należy podkreślić, że rynek leków stosowanych w leczeniu depresji jest wysoce generyczny. W wielu przypadkach relacje ceny zbytu netto do wysokości marży są nieintuicyjne. Często preparaty, które są najtańsze nie stanowią w żaden sposób preparatów dominujących na rynku pod kątem zużycia”.*
2. Koszty komparatorów w analizie przyjęto w oparciu o ceny z Obwieszczenia MZ, ważne udziałem w rynku poszczególnych opakowań na podstawie danych refundacyjnych NFZ. Należy zwrócić uwagę, że zarejestrowane i refundowane wskazania dla części produktów leczniczych z grupy komparatorów obejmują szerszą lub węższą populację docelową wobec populacji docelowej wskazanej w niniejszej analizie.
3. Wg ChPL Bupropion Neuraxpharm wnioskowany lek nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat dlatego przedłożone analizy wnioskodawcy dotyczą wyłącznie populacji pacjentów dorosłych. Jak wskazał wnioskodawca w analizie wpływu na budżet *„liczebność dzieci i młodzieży, u której uzasadnione byłoby zastosowanie bupropionu jest pomijalnie mała”.*
4. Ze względu na fakt, iż analizę ekonomiczną oparto na wynikach analizy klinicznej, wszelkie ograniczenia AKL są zasadne również w przypadku AE.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2026–2027).

Struktura modelu (jeśli dotyczy)

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono brak wprowadzenia finansowania bupropionu ze środków publicznych;
- nowy, w którym założono finansowanie bupropionu w leczeniu populacji docelowej w ramach katalogu A.

W oszacowaniach przyjęto średni koszt poszczególnych substancji czynnych ważony udziałem w rynku poszczególnych opakowań, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie lipiec 2024–czerwiec 2025 r. uwzględnionych w raporcie refundacyjnym, przeliczonych na liczbę sprzedanych DDD bądź PDD (dawek równoważnych lub tabletek).

Analizę przeprowadzono za pomocą arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365 i wykorzystano założenia oraz wartości parametrów wejściowych modelu analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację stanowią dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresji. Liczebność populacji określono na podstawie m.in. danych GUS, NFZ oraz danych sprzedażowych.

Szczegóły, dotyczące etapów oszacowania populacji pacjentów z dużymi epizodami depresji, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej

Etap oszacowań	Liczebność populacji	Źródło
Populacja Polski	37 489 087	GUS 2025
Osoby chorujące na depresję	1 199 651	NFZ 2024
Osoby dorosłe chorujące na depresję	1 151 665	
Chorzy z dużymi epizodami depresji	532 069	Maske 2017

Liczebność populacji uwzględnionej w analizie wnioskodawca oszacował na podstawie danych z rynku prywatnego bupropionu (), tj. produktów leczniczych: Bupropion Neuraxpharm, Bupropion Accord, Oribion, Wellbutrin XR, Pixigan i pozostałych oraz danych dotyczących rynku leków przeciwdepresyjnych refundowanych w Polsce. Szczegóły dotyczące etapów oszacowania liczebności populacji uwzględnionej w analizie opisano w rozdziale 5.2.2.1. Uzupełnienia analiz HTA względem minimalnych wymagań.

Udziały w rynku

W analizie podstawowej przyjęto, iż produkt leczniczy Bupropion Neuaxpharm po objęciu refundacją przejmie udziałów z rynku prywatnego. Wnioskodawca wskazał, iż „

W ramach analizy wrażliwości testowano również wariant, w którym przyjęto, że oceniana technologia przejmie [redacted] z rynku prywatnego.

Na podstawie danych wnioskodawcy określono także, że opakowanie leku Bupropion Neuraxpharm 300 mg będzie stanowił [redacted] a opakowanie 150 mg [redacted] udziałów.

Tabela 26. Udziały rynkowe bupropionu przyjęte w BIA Wnioskodawcy

Udziały	Scenariusz nowy	
	I rok	II rok
Przejęcie udziałów z rynku prywatnego	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów przejmowanych z rynku refundowanych leków przeciwdepresyjnych wyrażona poprzez odsetek pacjentów leczonych bupropionem w ramach rynku prywatnego	[redacted]	[redacted]
Udział bupropionu – opakowanie 300 mg	[redacted]	[redacted]
Udział bupropionu – opakowanie 150 mg	[redacted]	[redacted]

Uwzględnione koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty zakupu leków.

Założono, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych, a także wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem jest pomijalnie mały.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	532 069	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa wspólna [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty innych leków przeciwdepresyjnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa wspólna [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku, w tym:				
• Bupropion 150 mg				
• Bupropion 300 mg				
Koszty innych leków przeciwdepresyjnych				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty innych leków przeciwdepresyjnych				
Koszty sumaryczne	7 604 304	10 841 475	48 447 951	66 822 324

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w scenariuszu istniejącym wydatki na leczenie populacji docelowej wynoszą w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej odpowiednio [redacted] w I roku analizy. W II. roku wydatki oszacowano na [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

Koszty całkowite w scenariuszu nowym, tj. po wydaniu decyzji przez ministra właściwego do spraw zdrowia o objęciu refundacją ocenianej technologii medycznej, wyniosą:

- w I. roku:
 - ok. [redacted] zł – w perspektywie płatnika publicznego;
 - ok. [redacted] zł – w perspektywie wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta;
- w II. roku:
 - ok. [redacted] zł – w perspektywie płatnika publicznego;
 - ok. [redacted] zł – w perspektywie wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta.

Oszacowane koszty inkrementalne w pierwszym roku analizy to ok.: 7,6 mln zł w perspektywie NFZ i 48,4 mln zł w perspektywie wspólnej (NFZ i pacjenta). W drugim roku analizy inkrementalne koszty wyniosą ok.: 10,8 mln zł i 66,8 mln zł w perspektywie NFZ i wspólnej.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wartości skrajnych w zakresie [redacted]

[redacted]. Szacowana liczebność populacji w wariancie minimalnym wyniesie [redacted]. W wariancie maksymalnym liczebność populacji oszacowano na [redacted]. Szczegóły dotyczące kosztów inkrementalnych w wariancie minimalnym oraz maksymalnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie minimalnym oraz maksymalnym – perspektywa NFZ i wspólna

Wariant	Koszty inkrementalne	
	I rok	II rok
Perspektywa NFZ		
minimalny	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna		
minimalny	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]

W wariancie minimalnym koszty inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej oszacowano na odpowiednio: ok [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku.

W wariancie maksymalnym koszty inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej oszacowano na odpowiednio: ok [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku.

Scenariusze analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano także alternatywne warianty i wartości kluczowych parametrów modelu. Zestawienie wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 3.7 BIA wnioskodawcy.

- z perspektywy NFZ: [redacted] w I. roku i [redacted] w II. roku;
- z perspektywy wspólnej: [redacted] w I. roku i [redacted] w II. roku.

- z perspektywy NFZ: [redacted] w I. roku i [redacted] w II. roku;
- z perspektywy wspólnej: [redacted] w I. roku i [redacted] w II. roku.

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości dla wariantów o największym wpływie na koszty inkrementalne – perspektywa NFZ i wspólna

Wariant		I rok	II rok
Perspektywa NFZ			
koszty inkrementalne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
koszty inkrementalne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna			
koszty inkrementalne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
koszty inkrementalne	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dodatkowo uwzględnienie obecności bupropionu na liście D2 Obwieszczenia MZ [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz przedstawiono w rozdziale 6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz przedstawiono w rozdziale 6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT

Liczebność populacji

Wnioskodawca w ramach oszacowań liczebności populacji docelowej założył, że

. Prognoza przejmowania udziałów przez lek Bupropion Neuraxpharm w scenariuszu nowym została oparta na założeniach wnioskodawcy, co stanowi ograniczenie analizy. W związku z tym, rzeczywiste przyszłe udziały ocenianej interwencji mogą znacząco różnić się od przedstawionych w BIA.

. W opinii eksperta zwiększenie dostępności cenowej w wyniku objęcia refundacją bupropionu mogłoby sprzyjać nadużyciom, w postaci stosowania leku m.in. pomocniczo w leczeniu ADHD czy otyłości. Oszacowany przez eksperta odsetek pacjentów, którzy stosują bupropion we wskazaniach innych niż duże epizody depresji wynosi ok. 10–20% czyli ok. 2 250–4 500 osób.

Horyzont analizy

W wynikach i wnioskach końcowych analizy ekonomicznej wnioskodawca podkreślił, iż „*dane sprzedażowe z rynku prywatnego wskazują na dynamicznie rosnące zainteresowanie bupropionem w ostatnich latach. Wzrost liczby recept realizowanych odpłatnie w aptekach komercyjnych jednoznacznie świadczy o rosnącym zapotrzebowaniu klinicznym na ten lek. Oznacza to, że lekarze coraz częściej decydują się na jego stosowanie, a pacjenci – mimo kosztów – są gotowi ponosić wydatki z własnej kieszeni, by uzyskać skuteczną terapię.*” W analizie wpływu na budżet przyjęto horyzont czasowy w latach 2026–2027. Biorąc pod uwagę długość procesu refundacyjnego oraz podkreślenie przez wnioskodawcę dynamicznie zmieniającego się rynku, zasadnym byłoby przesunięcie horyzontu czasowego analizy o co najmniej pół roku, tak aby uwzględnić potencjalną zmianę liczebności populacji w wyniku refundacji bupropionu w ocenianym wskazaniu. Dodatkowo, biorąc pod uwagę ograniczenia dotyczące prognoz przejmowania udziałów w rynku, istnieje także niepewność, czy w przyjętym w analizie horyzoncie czasowym dojdzie do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów).

Należy zaznaczyć, że analizę wpływu na budżet oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego. W konsekwencji, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

6.3.2. **Obliczenia własne Agencji**

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Bupropion Neuraxpharm (bupropion) we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresji, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/home/>;
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.02.2026 roku przy zastosowaniu słów kluczowych: *Bupropion Neuraxpharm*, *bupropion*.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących leczenia dużych epizodów depresji z zastosowaniem bupropionu.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania leku Bupropion Neuraxpharm 300 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK			
Belgia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	TAK	TAK			
Dania	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	TAK	TAK			
Norwegia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	TAK	TAK			
Słowenia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Bupropion Neuraxpharm (300 mg) jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W Austrii oraz Niemczech finansowanie jest ograniczone , a w Czechach

. W Słowacji Bupropion Neuraxpharm 300 mg

). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 33. Warunki finansowania leku Bupropion Neuraxpharm 150 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK			
Belgia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	TAK	TAK			
Dania	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	TAK	TAK			
Norwegia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Bupropion Neuraxpharm (150 mg) jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W Austrii oraz Niemczech finansowanie jest ograniczone , a w Czechach

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza Kliniczna	Analiza Kliniczna. Bupropion (Bupropion Neuraxpharm®) w leczeniu dużych epizodów depresji, HealthQuest, Warszawa, 2025 r.
Analiza ekonomiczna	Analiza Ekonomiczna. Bupropion (Bupropion Neuraxpharm®) w leczeniu dużych epizodów depresji, HealthQuest, Warszawa, 2025 r.
Analiza Problemu Decyzyjnego	Analiza Problemu Decyzyjnego. Bupropion (Bupropion Neuraxpharm®) w leczeniu dużych epizodów depresji, HealthQuest, Warszawa, 2025 r.
Analiza wpływu na budżet	Analiza wpływu na budżet. Bupropion (Bupropion Neuraxpharm®) w leczeniu dużych epizodów depresji, HealthQuest, Warszawa, 2025 r.
Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań	Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań Bupropion (Bupropion Neuraxpharm®) w leczeniu dużych epizodów depresji, HealthQuest, Warszawa, 2026 r.
Badania pierwotne i wtórne	
Brockbank 2021	Brockbank J. et al., <i>Health state utility values in major depressive disorder treated with pharmacological interventions: a systematic literature review</i> . Health Qual Life Outcomes. 2021 Mar 18;19(1):94. doi: 10.1186/s12955-021-01723-x.
Cao 2022	Cao B, Xu L, Chen Y, et al. (2021). Comparative efficacy of pharmacological treatments on measures of self-rated functional outcomes using the Sheehan Disability Scale in patients with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. CNS Spectrums https://doi.org/10.1017/S1092852921000171
Cipriani 2018	Cipriani A. et al., <i>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</i> , Lancet. 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
Fakhri 2023	Fakhri A. et al., <i>Comparison of the efficacy of venlafaxine and bupropion in the treatment of depressive episode in patients with bipolar II disorder</i> , J Family Med Prim Care. 2023 Mar;12(3):440-445. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1258_22.
Hewett 2009	Hewett K. et al., <i>Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR</i> , J Psychopharmacol. 2009 Jul;23(5):531-8. doi: 10.1177/0269881108089602.
Hewett 2010	Hewett K. et al., <i>Double-blind, placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR</i> , J Psychopharmacol. 2010 Aug;24(8):1209-16. doi: 10.1177/0269881109106953.
Kishi 2023	Kishi T. et al., <i>Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis</i> , Mol Psychiatry. 2023 Jan;28(1):402-409. doi: 10.1038/s41380-022-01824-z.
Petimar 2024	Petimar J. et al., <i>Medication-Induced Weight Change Across Common Antidepressant Treatments: A Target Trial Emulation Study</i> , Ann Intern Med. 2024 Aug;177(8):993-1003. doi: 10.7326/M23-2742.
Pillinger 2025	Pillinger T. et al., <i>The effects of antidepressants on cardiometabolic and other physiological parameters: a systematic review and network meta-analysis</i> , Lancet. 2025 Nov 1;406(10515):2063-2077. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01293-0.
Post 2006	Post R.M. et al., <i>Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline</i> , Br J Psychiatry. 2006 Aug;189:124-31. doi: 10.1192/bjp.bp.105.013045.
Rosso 2012	Rosso G. et al., <i>A randomized, single-blind, comparison of duloxetine with bupropion in the treatment of SSRI-resistant major depression</i> , J Affect Disord. 2012 Jan;136(1-2):172-176. doi: 10.1016/j.jad.2011.07.026.
Rush 2006	Rush A.J. et al., <i>Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression</i> . N Engl J Med. 2006 Mar 23;354(12):1231-42. doi: 10.1056/NEJMoa052963.
Thase 2006	Thase M.E. et al., <i>A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability</i> , J Clin Psychopharmacol. 2006 Oct;26(5):482-8. doi: 10.1097/01.jcp.0000239790.83707.ab.

Wagner 2018 Wagner G. et al., *Efficacy and safety of levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine compared with other second-generation antidepressants for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis*, J Affect Disord. 2018 Mar 1;228:1-12. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.056.

Weisler 1994 Weisler R.H. et al., *Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression*, J Clin Psychopharmacol. 1994 Jun;14(3):170-9. PMID: 8027413.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACP 2023 Qaseem A. et al., *Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments of Adults in the Acute Phase of Major Depressive Disorder: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians*, Ann Intern Med. 2023 Feb;176(2):239-252. doi: 10.7326/M22-2056.

CANMAT 2023 Lam R. W. et al., *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes*. Can J Psychiatry. 2024 Sep;69(9):641-687. doi: 10.1177/07067437241245384

NICE 2022 National Institute for Health and Care Excellence, *Depression in adults: treatment and management*, 29 June 2022.

PTP 2021 Samochowiec J. i in., *Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających – wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta Krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych*, Psychiatr. Pol. 2021; 55(2): 235–259. DOI: <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/132496>.

VA/DoD 2022 McQuaid J.R. et al., *The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline*. Ann Intern Med. 2022 Oct;175(10):1440-1451. doi: 10.7326/M22-1603.

Pozostałe publikacje

ChPL Bupropion Neuraxpharm Charakterystyka Produktu Leczniczego Bupropion Neuraxpharm 150 mg (23.03.2023)
Charakterystyka Produktu Leczniczego Bupropion Neuraxpharm 300 mg (03.03.2023)

Cui 2024 Cui L. et al., *Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment*, Signal Transduct Target Ther. 2024 Feb 9;9(1):30. doi: 10.1038/s41392-024-01738-y.

Higgins 2024 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024)*. Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Huecker 2024 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470212/> (dostęp: 05.03.2026).

Interna Szczeklika <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.21.3> (dostęp: 23.02.2026)

Sterne 2019 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al.. *RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials*. BMJ 2019; 366: l4898