



dy. w. Wydziale
HOE-IT s.g. G. Syfka

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr .../2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4350-15/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Brintellix (wortiooksetyna) , tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod EAN 5702157142187, w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Prof. dr hab. med. Janusz Heitzman

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
.....

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

W minionych latach wykonywałem kilkakrotnie zajęcia zarobkowe na podstawie umowy zlecenia dla następujących firm farmaceutycznych: ADAMED, ANGELINI PL, JANSEN, SERVIER

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI 16.06.2015

Prof. nadzw. dr hab. med. Janusz Heitzman
specjalista psychiatra
ID ZUS - Prawo wyk. zawodu
2364770

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Tabela 12 i 13 na stronach 38 i 39	<p>Komentarz dotyczy doboru komparatora dla preparatu Brintelix (vortioxetyna), którym jest preparat Valdoxan (agomelatyna) w kontekście metodologii badania klinicznego REVIVE (Montgomery 2014) porównującego oba te preparaty.</p>
	<p>I. Opis badania klinicznego porównującego Vortioxetynę (V) i Agomelatynę (A)</p> <p>Badanie porównujące V i A to badanie randomizowane, z podwójnie ślepą próbą mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa V (10 - 20 mg) i A (25 - 50 mg) u pacjentów z dużym epizodem depresyjnym (MDD), którzy niewystarczająco odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie lekami z grupy SSRI lub SNRI. Badanie oceniało 12 tygodniowe leczenie V lub A. (1)</p> <p>Z analizy metodologii w/w badania wynika, że protokół badania wpłynął negatywnie na ocenę A, co doprowadziło do różnic między badanymi lekami w zakresie skuteczności klinicznej a w konsekwencji, różnic w zakresie parametrów oceny ekonomicznej, faworyzując V względem A.</p> <p>Poniżej przedstawione zostały główne 3 argumenty potwierdzające powyższą tezę.</p> <p>1. <u>Metodologia oparta na przestawieniu pacjentów z leków z grup SSRI/SNRI na V lub A.</u></p> <p>W okresie przesiewowym (4 - 10 dni) pacjenci byli przestawiani z leków z grup SSRI/SNRI na V lub A odpowiednio w dawkach 10 mg (V), lub 25 mg (A). Autorzy stosowali nagłą zmianę leczenia (zamiast stopniowego redukowania dawek). Mogło to faworyzować V, która należy do podobnej klasy co wcześniej używane preparaty (działanie głównie na receptory 5-HT), (2) przez co nie obserwowano u chorych objawów odstawiennych związanych z zaprzestaniem poprzedniego leczenia. Dodatkowo nie było dozwolone stosowanie fluoksetyny jako wcześniejszego leku przeciwdepresyjnego ze względu na jego długi okres półtrwania, „w celu zminimalizowania możliwych interakcji” (według autorów); należy jednak mieć na uwadze, że fluoksetyna jest lekiem SSRI, którego stosowanie jest związane z najmniejszym ryzykiem DESS (ang. Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms).</p> <p>W wypadku A posiadającej zupełnie odmienny mechanizm działania a stosowanej w drugiej linii leczenia, potrzeba stopniowego odstawiania wcześniejszego leczenia jest kluczowa i została opisana w charakterystyce leku (CHPL - punkt 5.1) opierając się na wynikach badania klinicznego <i>Lejoyeux M et al. How to switch to agomelatine after an unsuccessful try with paroxetine or venlafaxine. CNS Spectrums 2013.</i></p> <p>Cytat z CHPL: <i>“Przeprowadzono specyficznie kontrolowane, trwające 3 tygodnie badanie u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi, których leczenie za pomocą paroksetyny (lek z grupy SSRI) lub wenlafaksyny (lek z grupy SNRI) było</i></p>

niewystarczające. Zmianie dotychczas stosowanego leku przeciwdepresyjnego na agomelatynę towarzyszyły objawy odstawienia, zarówno po nagłym przerwaniu terapii lekiem z grupy SSRI lub SNRI, jak i podczas stopniowego zmniejszania dawki. Te objawy odstawienia mogą być mylone z brakiem wczesnych korzyści ze stosowania agomelatyny.

Odsetek pacjentów, u których wystąpił przynajmniej jeden objaw odstawienia tydzień po zaprzestaniu leczenia lekiem z grupy SSRI/SNRI, był mniejszy w grupie o długim okresie zmniejszania dawkowania (stopniowe zaprzestawanie terapii lekiem z grupy SSRI/SNRI przez 2 tygodnie) niż w grupie o krótkim okresie zmniejszania dawkowania (stopniowe zaprzestawanie terapii lekiem z grupy SSRI/SNRI przez 1 tydzień) oraz w grupie, u której dokonano nagłej substytucji (nagle przerwanie stosowania leku) i wynosił, odpowiednio: 56,1%, 62,6% i 79,8%.”

Wyżej opisana problematyka jest również omawiana przez autorów badania Montgomery SA et al.

Dlatego też można przyjąć, że nagłe zaprzestanie leczenia lekami z grup SSRI/SNRI i wywołane tym objawy odstawienne mogły wpłynąć w sposób istotny na skuteczność jak i współpracę pacjentów w trakcie leczenia (persistence). Zostało to potwierdzone również tym, że w pierwszych tygodniach leczenia V lub A było znamienne więcej pacjentów odstawiających leczenie A:

- Tydzień 2: odsetek chorych odstawiających leczenie 6.6 % A vs. 2.0 % V
- Tydzień 3: odsetek chorych odstawiających leczenie 10.0 % A vs. 5.2 % V
- Tydzień 4: odsetek chorych odstawiających leczenie 12.9 % A vs. 8.3 % V

2. Ustalenie dawki w czwartym tygodniu badania i w związku z tym zawyżona dawka A

Zwiększanie dawek leków odbywało się w pierwszych 4 tygodniach badania. W 4 tygodniu dawka była ustalona i nie ulegała zmianie do końca badania. Takie postępowanie nie jest zgodne z zasadą elastycznego doboru dawki (flexible - dosing), co mogło spowodować znaczące zawyżenie dawki A, w stosunku do dawek w badaniach rejestracyjnych oraz tych stosowanych w praktyce klinicznej - szczegóły poniżej.

- Zakres średniej dawki użytej w badaniach rejestracyjnych wynosił 28 mg - 31 mg.
- Zakres średniej dawki użytej w badaniach obserwacyjnych wynosił 29 mg - 36 mg.

W badaniu Montgomery et al. średnia dawka dla Agomelatyny wynosiła 43 mg.

Badanie	N -pacjenci stosujący lek	% na dawce	dawka	Średnia ważona (mg/dzień)
Lemoine 2007 (3)	165	86.10 %	25	28.47
		13.90 %	50	
Goodwin 2009 (4)	492	77.90 %	25	30.52
		22.10 %	50	
Kasper 2010 (5)	154	74.70 %	25	31.33
		25.30 %	50	
Ivanov 2014 (CHRONOS) (6)	6276	79.60 %	25	30.10
		20.40 %	50	
Laux 2014 (VIVALDI) (podgrupa A - Bez wcześniejszego leczenia antydepresyjnego) (7)	987	61.40 %	25	34.60
		38.50 %	50	
Laux 2014 (VIVALDI) (podgrupa B – leczenie złożone z agomelatyną) (7)	856	56.90 %	25	35.78
		43.10 %	50	
Gorwood 2014 (8)	2048	82.70 %	25	29.33
		17.30 %	50	

Należy również przyjąć, że objawy odstawienne po lekach z grup SSRI/SNRI powodowały zawyżanie dawki A celem uzyskania większej skuteczności. Dodatkowo do zawyżania dawki A przyczyniało się z pewnością ustalanie ostatecznej dawki w 4 tygodniu leczenia bez możliwości jej dalszej modyfikacji, ze wszelkimi tego faktu konsekwencjami, w tym gorszej tolerancji leku (więcej działań niepożądanych) jak również większego kosztu leczenia A użytego do porównań w analizie ekonomicznej.

3. Brak podania w badaniu nazw oraz dawek leków stosowanych przed V lub A. W badaniu Montgomery et al., brakuje danych dotyczących wcześniej stosowanych leków, w tym zwłaszcza stosowanych dawek. W konsekwencji jest niemożliwa ocena czy pacjenci byli leczeni optymalnymi dawkami SSRI/SNRI, co stanowi warunek wstępny dla rozpoczęcia leczenia agomelatyną zgodnie z kryteriami określonymi we wskazaniach do stosowania tego leku. Zgodnie z kryteriami włączenia do badania epizod depresyjny (kryterium włączenia) trwał 19 tygodni \pm 10 w grupie V i odpowiednio 19 \pm 11 w grupie A, co może być uznane za nietypowo długi czas

trwania epizodu.

II. Konkluzja

Biorąc pod uwagę wyżej omówione argumenty wydaje się, że badanie Montgomery et al. nie stanowi trafnego źródła danych do obiektywnego porównania skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania jak również porównania efektywności kosztowej Vortioxetyny i Agomelatyny. Badanie w pierwszej linii leczenia, nieobarczone objawami odstawiennymi poprzednio użytych leków wydawałby się właściwym podejściem do porównania obu preparatów.

Referencje:

1. Montgomery SA et al. a randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to and single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2014.
2. 24 October 2013, EMA/699150/2013, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Brintellix (vortioxetine): Procedure No. EMEA/H/C/002717, Assessment report for an initial marketing authorisation application
3. Lemoine P. et al: Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double blind comparison with venlafaxine (2007) *J Clin Psychiatry* 68:11, November 2007
4. Goodwin Guy M. et al: Agomelatine Prevents Relapse in Patients With Major Depressive Disorder Without Evidence of a Discontinuation Syndrome: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial *J Clin Psychiatry* 2009 Physicians Postgraduate Press, Inc. August 11, 2009 (doi:10.4088/JCP.08m04548).
5. Kasper S. et al: Efficacy of the Novel Antidepressant Agomelatine on the Circadian Rest-Activity Cycle and Depressive and Anxiety Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind Comparison With Sertraline; *J Clin Psychiatry* 2010 Physicians Postgraduate Press, Inc. doi: 10.4088/JCP.09m05347blu)
6. Ivanov I et al. Agomelatine in the treatment of depressive disorders in clinical practice: multicenter observational CHRONOS study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014;10 631–639.
7. Laux G et al. Subgroup analysis of the non-interventional study VIVALDI: Agomelatine in treatment-naïve patients, in combination therapy and after treatment switch. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014.
8. Gorwood P et al. Psychomotor retardation is a scar of past depressive episodes, revealed by simple cognitive tests. *Neuropsychopharmacology* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.013>.

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli,	Uwagi
-------------------------------	-------

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

wykresu, strony)	

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

Prof.nadzw.dr.hab.med. Janusz Heitzman
specjalista psychiatra
ID ZUS - Prawo wyk. zawodu
2364770

16.06.2015r.

