



**Stanowisko nr 7/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r.
w sprawie finansowania duloksetyny (Cymbalta®)
w leczeniu epizodów dużej depresji**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna^a rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych duloksetyny (Cymbalta®) w leczeniu epizodów dużej depresji, w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

Efektywność kliniczna duloksetyny nie różni się w sposób istotny od innych leków przeciwdepresyjnych, jej stosowanie związane jest ze znaczącym ryzykiem poważnych działań niepożądanych, a postulowany dodatkowy efekt przeciwlękowy i przeciwbólowy leku nie znalazł potwierdzenia w przedstawionych analizach. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty oraz nieuwzględnienie we wniosku wszystkich zarejestrowanych dla tego leku wskazań, Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania duloksetyny ze środków publicznych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7686-19/MA/09) z dnia 28 maja 2009 r., na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych.

Problem zdrowotny

Terminem „depresja” określa się rozstrój psychiczny z zahamowaniem afektu i oznaczają on patologiczną, nieadekwatną reakcją na sytuację życiową, w jakiej znajduje się pacjent.¹

Do kryteriów rozpoznania „dużej depresji” (za DSM- IV) należą: nastrój depresyjny, wyraźne zmniejszenie zainteresowań lub satysfakcji z wykonywanych czynności, wyraźna zmiana masy ciała, bezsenność, zahamowanie ruchowe, zmęczenie, poczucie małej wartości, zaburzenia koncentracji, trudności z podejmowaniem decyzji, nawracające myśli o śmierci, samobójstwie. Do postawienia rozpoznania konieczne jest współwystępowanie w tym samym czasie co najmniej pięciu spośród wymienionych powyżej objawów przez niemal cały dzień, przez okres co najmniej 2 tygodni.²

Zaburzenia afektywne należą do najczęściej występujących chorób psychicznych, występują u około 10% populacji. Na różne postacie depresji, jak się szacuje, choruje do 5% ludzi. Chorobowość na depresję dużą wynosi według najnowszych badań 2,5 – 3,3 % osób z populacji ogólnej. Kobiety chorują na depresję dwukrotnie częściej niż mężczyźni. Częstość występowania wzrasta z wiekiem.¹

Według Krajowego Konsultanta w dziedzinie Psychiatrii, występowanie depresji ocenia się na 1 – 2 % populacji, a więc szacunkowo w Polsce jest ok. 500 000 chorych, z czego leczy się farmakologicznie ok. 300 000.³

^a Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



Obecna standardowa terapia

Postępowaniem pierwszego rzutu w epizodzie depresyjnym o umiarkowanym lub dużym nasileniu jest stosowanie dowolnego leku przeciwdepresyjnego (LPD) w monoterapii. W przypadku łagodnego epizodu depresyjnego można brać pod uwagę psychoterapię bez towarzyszącej farmakoterapii. W pierwszym rzucie stosuje się monoterapię lekami należącymi do grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI: fluoksetyna, paroksetyna, escitalopram). Wykazano, że ich skuteczność jest porównywalna z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD), mają natomiast mniej działań niepożądanych.⁴

Wenlafaksyna i mirtazapina są preferowanymi lekami przeciwdepresyjnymi w przypadku leczenia depresji o dużym nasileniu, bez objawów psychotycznych.⁴

Niezadowalająca odpowiedź na leczenie powinna skłaniać do dołączenia drugiego LPD o odmiennym mechanizmie działania lub preparatu nie będącego LPD (lit, olanzapina, buspiron).⁴

Proponowana terapia

Duloksetyna jest inhibitorem zwrotnego wychwyty serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA). Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych i adrenergicznych. Zależnie od dawki powoduje zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu u zwierząt.⁵

Duloksetyna powodowała normalizację progu bólowego w badaniach z wykorzystaniem różnych modeli bólu neuropatycznego i bólu wywołanego procesem zapalnym oraz zmniejszała nasilenie zachowań związanych z bólem w modelu bólu ciągłego.⁵

Duloksetyna jest zarejestrowana w leczeniu epizodów dużej depresji, bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych oraz zaburzeń lękowych uogólnionych. Przedstawiony wniosek dotyczył jedynie leczenia epizodów dużej depresji.^{5,2}

W leczeniu epizodów dużej depresji, dawka początkowa oraz podtrzymująca wynosi 60 mg raz na dobę, podczas posiłku lub między posiłkami. Odpowiedź na leczenie obserwuje się zwykle po 2-4 tygodniach terapii. Po utrwaleniu odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne zaleca się kontynuowanie terapii przez kilka miesięcy, aby zapobiec nawrotom.⁵

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody naukowe w postaci badań RCT porównujących duloksetynę do placebo, wenlafaksyny, fluoksetyny, paroksetyny oraz escitalopramu, wskazują na istotną przewagę kliniczną duloksetyny nad placebo w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (kwestionariusz HAM-D, odpowiedź na leczenie, remisja choroby oraz jakość życia mierzona kwestionariuszem QLDS). Natomiast w porównaniu do aktywnego komparatora, jedynie escitalopram okazał się statystycznie mniej skuteczny od duloksetyny w obserwacji 8 tygodniowej. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy skutecznością duloksetyny a wenlafaksyną, fluoksetyną i paroksetyną w zakresie analizowanych punktów końcowych.²

Bezpieczeństwo terapii

Do bardzo częstych i częstych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem duloksetyny należą objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, senność lub bezsenność, zawroty głowy, spadek libido), układu trawiennego (nudności, suchota w jamie ustnej, biegunki lub zaparcia, wzrost enzymów wątrobowych) oraz ogólne (zmęczenie, bóle brzucha, zmniejszenie masy ciała).⁵

Z powodu większej częstotliwości działań niepożądanych, pacjenci otrzymujący duloksetynę częściej rezygnowali z leczenia (różnica statystycznie istotna) aniżeli pacjenci otrzymujący wenlafaksynę.²

Ze względu na liczne działania niepożądane, FDA w 2008 roku opublikowała raport, w którym m.in. potwierdzono podwyższone ryzyko utraty przytomności oraz uszkodzenia wątroby,

a także zwrócono uwagę na zwiększone ryzyko krwawień (głównie z przewodu pokarmowego) oraz możliwości zatrzymania moczu.⁶

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów, uzasadnioną brakiem istotnych różnic w efektywności klinicznej analizowanych preparatów. Nie uwzględniono w niej jednak kosztów leczenia działań niepożądanych, co istotnie pomniejsza koszty stosowania duloksetyny. Analiza wskazuje, że koszty samej farmakoterapii duloksetyną w horyzoncie 12 tyg. są niższe niż koszty wenlafaksyny o ok. ■ zł, ale wyższe niż fluoksetyny i paroksetyny o ok. ■ zł.²

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego od 0,03 mln zł w pierwszym roku refundacji do 4,56 mln zł w piątym roku refundacji, w wariancie dotyczącym zapisywania leku tylko w ramach jednego wskazania, tj. leczenia epizodów dużej depresji, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. W przypadku zapisywania leku we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, koszty te wzrosną od 1,93 mln zł w pierwszym roku refundacji do 8,60 mln zł w piątym roku.²

SMC, PBAC i INAMI rekomendują finansowanie duloksetyny ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast CEDAC nie rekomenduje finansowania duloksetyny ze środków publicznych.^{7, 8, 9 10}

Rada Konsultacyjna wzięła pod uwagę brak dowodów na istotną przewagę duloksetyny nad komparatorami oraz częstotliwość działań niepożądanych. Ponadto, Rada zauważyła, że wyłączenie z analiz innych zarejestrowanych wskazań znacznie zaniżyło prognozowane koszty płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna uznała, że nie ma podstaw do rekomendowania finansowania duloksetyny ze środków publicznych.

Piśmiennictwo:

1. Pużyński S. „Depresje i zaburzenia afektywne”, Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2009
2. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę
3. Stanowisko eksperckie Prof. dr hab. Marka Jaremy, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Psychiatrii
4. Rybakowski J., et al., „Standardy leczenia chorób afektywnych”, Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2007, 23, 7-61.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cymbalta
6. U.S. Food and Drug Administration, Drug safety newsletter, Volume 1, Issue 2, Winter 2008
7. Scottish Medicines Consortium duloxetine 30mg, 60mg capsules (Cymbalta) Eli Lilly and Co Ltd/ Boehringer Ingelheim. No. (195/05) 5th August 2005
8. PBAC PSD Duloxetine Hydrochloride, capsules, 30 mg and 60 mg (base), Cymbalta® Sponsor: Eli Lilly Australia Pty Ltd. March 2008
9. Institut national d'assurance maladie- invalidite, Decision du Ministre, Belgia, 2005
10. Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC), Common drug review, Final recommendation. Duloxetine. Canada 2008