



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Leczenie zespołów depresyjnych
przy wykorzystaniu produktu
lecniczego tianeptinum (Coaxil®)**
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0284

Warszawa, styczeń 2012

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM : [REDACTED] wykonujący na zlecenie ocenę części ekonomicznej przekazanych przed podmiot analiz HTA.

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów .

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

W niniejszym raporcie wykorzystano stanowiska ekspertów, których nazwiska są pogrubione.

[^] zgłoszony konflikt interesów, opinia dopuszczona do prac analitycznych

Spis treści

1.	Wykaz skrótów	5
2.	Podstawowe informacje o wniosku	7
3.	Problem decyzyjny	11
3.1.	Problem zdrowotny	13
3.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	16
3.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	17
3.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	18
3.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	18
3.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	20
3.3.1.	Interwencje	20
3.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	20
3.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	20
3.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	20
3.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	20
3.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	21
3.3.2.	Komparatory	22
3.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	22
3.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	23
3.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	23
3.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	23
3.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	23
3.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	24
4.	Opinie ekspertów	25
5.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	28
5.1.	Rekomendacje kliniczne	28
5.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	33
6.	Finansowanie ze środków publicznych	34
6.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	34
6.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	39
7.	Wskazanie dowodów naukowych	40
7.1.	Analiza kliniczna	40
7.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	40
7.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	44
7.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	45
7.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	45
7.1.3.1.1.	Informacje z raportu	45

7.1.3.1.2.	Inne odnalezione informacje.....	57
7.1.3.2.	Bezpieczeństwo	59
7.1.3.2.1.	Informacje z raportu	59
7.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	67
7.2.	Analiza ekonomiczna.....	68
7.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	68
7.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	70
7.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	70
7.2.3.1.	Informacje z raportu	70
7.2.3.2.	Inne odnalezione informacje.....	72
7.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	72
7.3.1.	Metodologia oceny	72
7.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	73
7.3.3.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	74
7.3.3.1.	Informacje z raportu	74
7.3.3.2.	Informacje z innych źródeł	74
7.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	74
8.	Podsumowanie	76
8.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny	76
8.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	76
8.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	77
9.	Piśmiennictwo	80
10.	Załączniki	83

1. Wykaz skrótów

AMDA - American Medical Directors Association,

AMDP-5 - system do standaryzacji danych psychiatrycznych oraz do pomiaru wielośrodkowych i wieloczynnikowych prób klinicznych leków (ang. *Manual for the Assessment and Documentation of Psychopathology*),

APP - American College of Physicians,

ASRI - allosteryczne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *Allosteric serotonin reuptake inhibitor*),

BAS - kwestionariusz oceny nasilenia objawów lęku (ang. *Brief Anxiety Scale*),

bd - brak danych,

BDI - Skala depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*),

CADTH - The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,

CANMAT - Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments,

CGI - Skala ogólnej oceny klinicznej (ang. *Clinical Global Impression*),

CHAD - Choroba afektywna dwubiegunowa;

CHAJ - Choroba afektywna jednobiegunowa;

ChPL - charakterystyka produktu leczniczego,

COVI - kwestionariusz oceny nasilenia objawów lęku,

CPRS - kwestionariusza wszechstronnej skali oceny psychiatrycznej (ang. *Comprehensive Psychopathological Rating Scale*),

DHEA – dehydroepiandrosteron;

EMA - Europejska Agencja Leków,

FARD - kwestionariusz oceny nasilenia objawów lęku (ang. *Ferreri Anxiety Rating Diagram*),

FDA - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

FLU - fluoksetyna,

GDS - Geriatryczna skala oceny depresji (ang. *Geriatric Depression Scale*),

HAM-A - Skala Lęku Hamiltona,

HAM-D - skala oceny depresji Hamiltona,

HARD - Skala oceny depresji (franc. *Humeur, Angoisse, Relentissement, Danger*),

HAS - Haute Autorité de Santé,

ICSI - Institute for Clinical Systems Improvement,

IMAO - inhibitory monoaminooksydazy (ang. *Monoamine oxidase inhibitors*),

IS - wynik istotny statystycznie,

ITT - ang. *intention-to treat*,

MADRS - skala oceny depresji Montgomery-Asberg,

MDD - zaburzenia depresyjne (ang. *Major depressive disorder*),

MZ - Ministerstwo Zdrowia,

N - liczba pacjentów w badaniu,

n - liczba pacjentów w grupie,

NaSSa - antagonistą receptorów adrenergicznych alfa2, 5HT2, 5HT3 (ang. *Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant*),

nd - nie dotyczy,

NDRI - inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (ang. *Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor*),

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia,

NGC - Kaiser Permanente Care Management Institute,

NICE - The National Institute for Health and Clinical Excellence,

NNT - ang. *number needed to treat*,

NNH - ang. *number needed to harm*,

NRI - inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (ang. *Norepinephrine reuptake inhibitor*),

NS - wynik nieistotny statystycznie,

p - wartość p,

PAR - paroksetyna,

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,

POZ - Podstawowa opieka zdrowotna

PP - ang. *per protocol*,

PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,

RANZCP - Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists,

Rozporządzenie - Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773),

RB - korzyść względna (ang. *relative benefit*),

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*),

RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*),

SARI - inhibitor wychwyty serotoniny, blokujący receptor serotoninowy 5HT2 (ang. *Serotonin-2 Antagonists/Reuptake Inhibitors*),

SER - sertralina

SMC - The Scottish Medical Consortium,

SNRI - selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (ang. *Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors*),

SSRE - związki wpływające na nasilenie zwrotnego wchłaniania serotoniny (ang. *Selective serotonin reuptake enhancers*),

SSRI - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*),

TCA - trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (ang. *Tricyclic antidepressants*),

TIA - tianeptyna,

Ustawa - Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989),

VAS - ang. *Visual Analogue Scale*,

WHO - The World Health Organization,

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej,

2. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM i znak pisma zlecającego: 2010-01-05
MZ-PLE-460-8365-159/GB/09

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia: 2011-11-31

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Leczenie zespołów depresyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego tianeptinum (Coaxil®)

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy

o zmianę poziomu lub sposobu finansowania – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2):

leków,

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia):

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu.

Wnioskowana technologia medyczna: tianeptinum (Coaxil®).

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku): Leczenie zespołów depresyjnych.

Wnioskodawca (pierwotny): Minister Zdrowia.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Les Laboratories Servier

22 rue Garnier

92200 Neuilly sur Seine

Francja

Przedstawiciel w Polsce:

Servier Polska Sp. z o.o.

ul. Jana Kazimierza 10

01-248 Warszawa

Podmioty odpowiedzialne dla komparatorów¹:

Dobór komparatorów został podyktowany na podstawie opinii ekspertów. Jako komparator eksperci kliniczni wymienili również fenelzynę, która jest w Polsce niedostępna.

Preparaty zawierające substancję czynną fluoxetine

1. SYNTEZA SP. Z O.O. P.F.-CH., POLSKA – Andepin,
2. KUTNOWSKIE Z.F. "POLFA" S.A., POLSKA – Andepin,
3. SANOFI AVENTIS SP. Z O.O., POLSKA – Bioxetin,
4. ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA – Deprexetin
5. ANPHARM PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE S.A., POLSKA – Fluoksetyna,
6. EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY – Fluoksetyna Eqis (Fluoksetyna Anpharm)
7. PRO.MED.CS PRAHA A.S., CZECHY – Fluxemed,
8. ZAKŁADY FARM. "POLPHARMA" S.A., POLSKA – Fluoxetin Polpharma,
9. MEPHA LDA, PORTUGALIA – Salipax,
10. ORION CORPORATION, FINLANDIA – Seronil,
11. BIOVENA PHARMA SP. Z O.O., POLSKA – Xetrian,

Preparaty zawierające substancję czynną paroxetine

12. VIPHARM S.A., POLSKA – Arketis,
13. PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA – Deprolzel,
14. ITALFARMACO S.A., HISZPANIA – Dropax,
15. GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA – ParoGen (ParoMerck),
16. AUROBINDO PHARMA LIMITED, WIELKA BRYTANIA - Paroxetine Aurobindo,
17. TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA - Paroxetine Teva,
18. 1 A PHARMA GMBH, NIEMCY - Paroxetine-1 A Pharma,
19. ORION CORPORATION, FINLANDIA - Paroxinor,
20. RATIOPHARM GMBH, NIEMCY - Paxeratio,
21. SANDOZ GMBH, AUSTRIA - Paxetin
22. GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY - Rexetin,
23. ITF PHARMA KERESKEDELMI ES., HISZPANIA - Serestill,
24. INPHARM SP Z O.O., POLSKA - Seroxat,
25. GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA - Seroxat®,
26. GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD, CZECHY - Xetanor
27. ACTAVIS NORDIC A/S, DANIA - Xetanor ,

Preparaty zawierające substancję czynną sertraline

28. KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA - Asentra,
29. BLAU-FARMA GROUP SP. Z O.O -S.K.A., POLSKA - Asentra,
30. INPHARM SP Z O.O., POLSKA - Asentra,
31. BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA - Asertin ,
32. PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA - Luxeta (Apresia), Luxeta 100 mg, 50 mg
33. TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA - Luxeta (Apresia),
34. ORION CORPORATION, FINLANDIA - Miravil,
35. TABUK POLAND SP. Z O.O., POLSKA - Restaline,
36. FOCUS PHARMACEUTICALS LIMITED, WIELKA BRYTANIA - Sertagen,
37. GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA – Sertagen,
38. HEXAL POLSKA SP. Z O.O., POLSKA – Sertahexal,
39. SANDOZ GMBH, AUSTRIA – Sertiva,
40. ALFRED E.TIEFENBACHER GMBH&CO.KG, NIEMCY – Sertrabeck,
41. ARROW GENERICS LIMITED, WIELKA BRYTANIA - Sertraline Arrow,
42. AUROBINDO PHARMA LIMITED, WIELKA BRYTANIA - Sertraline Aurobindo,
43. PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA - Sertraline Pliva (Luxeta),
44. +PHARMA ARZNEIMITTEL GMBH, AUSTRIA - Sertranorm,
45. ACTAVIS HF., ISLANDIA – Setalof,
46. RATIOPHARM GMBH, NIEMCY – Setaratio,
47. EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY - Stimuloton,
48. PFIZER S.A. EUROPEAN SERVICE CENTER, BELGIA - Zolof,
49. J&P PHARMA UK LTD, WIELKA BRYTANIA - Zortral Pro,
50. ZAKŁADY FARM. "POLPHARMA" S.A., POLSKA - Zotral,

¹ www.bil.aptek.pl

Preparaty zawierające substancję czynną **citalopramum**

51. SANDOZ GMBH, AUSTRIA – Aurex
52. SANDOZ GMBH, AUSTRIA – Cilonast
53. H.LUNDBECK A/S, DANIA – Cipramil
54. DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA – Cipramil
55. RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA – Citabax
56. GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O., CZECHY – Cital
57. BMM PHARMA AB, SZWECJA – Citalopram BBM Pharma
58. PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA – Citalopram Pliva (Citaxin),
59. TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA – Citalopram (Teva)
60. STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY – Citalostad
61. RATIOPHARM GMBH, NIEMCY - Citaratio
62. ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA – Citaxin,
63. EGIS PHARMACEUTICALS LTD., WĘGRY – Citalopram- Egis 10mg; 20mg; 40mg,
64. BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, SZWECJA – Citalopram Bluefish,
65. ORION CORPORATION, FINLANDIA- Citronil
66. GEDEON RICHTER POLSKA SP.Z O.O., POLSKA – Moylec
67. +PHARMA ARZNEIMITTEL GMBH, AUSTRIA –Oropram
68. GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH, AUSTRIA – Pram
69. PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA -Starcitin

Preparaty zawierające substancję czynną **escitalopramum**

70. BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA – Aciprex
71. ALCHEMIA LTD, ANGLIA – Andepam
72. FARMALIDER S.A., HISZPANIA – Benel
73. ZAKŁADY FARM. "POLPHARMA" S.A., POLSKA- Depralin
74. BIOGENED S.A., POLSKA – Deprigen
75. KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA- Elicea
76. ZENTIVA K.S., CZECHY – Escertal
77. GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH, AUSTRIA – Escipram
78. ALCHEMIA LTD, ANGLIA- Escitalopram Alchemia
79. 1 A PHARMA GMBH, NIEMCY – Escitalopram 1 A Pharma,
80. ACTAVIS GROUP HF., ISLANDIA – Escitalopram Actavis,
81. TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA – Escitalopram Teva
82. STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY – Escitasan
83. EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY- Escitil
84. TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA- Laprides
85. GEDEON RICHTER POLSKA SP.Z O.O., POLSKA – Lenuxin
86. DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA- Lexapro
87. VIPHARM S.A., POLSKA- Miraklide
88. ADAMED SP.Z O.O., POLSKA- Mozarin
89. RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA- Nexpram
90. SANDOZ GMBH, NIEMCY- Pramatis
91. GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA- Pramogen
92. GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O., CZECHY- Servenon

Preparaty zawierające substancję czynną **fluvoxaminum**

93. SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V., HOLANDIA – Fevarin,
94. ABBOTT BIOLOGICALS B.V., HOLANDIA – Fevarin,

Preparaty zawierające substancję czynną **venlafaxinum**

95. ZENTIVA A.S., SŁOWACJA – Agrofan SR,
96. KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA – Alventa,
97. TEMAPHARM SP. Z O.O., POLSKA – Axyven,
98. WYETH LEDERLE PHARMA GMBH, AUSTRIA- Efectin,
99. PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA – Efectin ER,
100. ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA – Efevelon SR,
101. SANDOZ GMBH, AUSTRIA- Efexiva
102. TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA- Enlaf
103. LABORMED PHARMA S.A., RUMUNIA – Nopekar

104. ORION CORPORATION, FINLANDIA- Oriven
105. GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA – Faxigen XL,
106. PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA – Faxolet ER,
107. GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY – Jarvis,
108. APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA – Lafactin,
109. BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA – Paxifar ER
110. ZAKŁADY FARM. "POLPHARMA" S.A., POLSKA – Prefaxin,
111. SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA – Symphaxin ER,
112. KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA- Tavex,
113. STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY – Tifaxin PR
114. WOCKHARDT UK LTD, WIELKA BRYTANIA- Tonpular PR
115. FARMACOM SP. Z O.O., POLSKA – Velafax, Velafax XL,
116. ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA - Velahibin
117. EGIS PHARMACEUTICALIS PLC, WĘGRY – Velaxin, Velaxin ER,
118. RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA- Velaxiran MR
119. RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA – Venlabax MR,
120. ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA – Venlectine,
121. RATIOPHARM GMBH, NIEMCY- Venlafaxin- ratiopharm PR
122. 1 A PHARMA GMBH, NIEMCY- Venlafaxine 1A Pharma
123. ARROW POLAND S.A., POLSKA- Nenlafaxine Arrow
124. BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, SZWECJA – Venlafaxin Bluefish XL
125. GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH, AUSTRIA – Venlafaxin Gerot
126. FARMACOM SP. Z O.O., POLSKA – Venlafaxinum XL Farmacom
127. WOERWAG PHARMA GMBH & KO.KG, NIEMCY- Venlagamma
128. CELON PHARMA SP. Z .O.O., POLSKA- Venlax XL
129. TABUK POLAND SP. Z O.O., POLSKA –Xaveksin ER

Preparaty zawierające substancję czynną **duloxetine**

130. ELI LILLY NEDERLAND B.V., HOLANDIA – Ariclam,
131. ELI LILLY NEDERLAND B.V., HOLANDIA – Cymbalta,
132. BOEHRINGER INGELHEIM INTERN.GMBH, NIEMCY – Duloxetine Boehringer Ingelheim
133. BOEHRINGER INGELHEIM INTERN.GMBH, NIEMCY- Xeristar
134. ELI LILLY NEDERLAND B.V., HOLANDIA- Yentreve

Preparaty zawierające substancję czynną **moklobemid**

135. MEDA PHARMA GMBH & CO.KG, NIEMCY – Aurorix,
136. PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE JELFA S.A., POLSKA - Mobemid
137. ANPHARM S.A. WARSZAWA, POLSKA – Mocloxil,
138. GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD, CZECHY – Moklar.

3. Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – leczenie zespołów depresyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego *tianeptinum* (Coaxil®) na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2009 roku pismem znak MZ-PL-460-8365-159/GB/09.

W chwili obecnej (styczeń 2012 r.) *tianeptinum* (Coaxil®) jest refundowany z odpłatnością 30 %.²

Rada Konsultacyjna wydała dotychczas szereg stanowisk dotyczących leków antydepresyjnych oraz leczenia depresji. Szczegółowe informacje odnośnie tych stanowisk umieszczono w tabeli poniżej.³

Tabela 1. Zestawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej dotyczących leków antydepresyjnych.

Data i nr stanowiska / rekomendacji	Preparat/terapia	Rekomendacja i uzasadnienie
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 51/2011 z dnia 20 czerwca 2011 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie elektrowstrząsami chorych z zaburzeniami psychicznymi (EW) ze wskazań życiowych w warunkach psychiatrycznych”</p>	<p>Leczenie elektrowstrząsami</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie elektrowstrząsami chorych z zaburzeniami psychicznymi (EW) ze wskazań życiowych w warunkach psychiatrycznych” poprzez wyodrębnienie go do finansowania jako odrębnej procedury medycznej realizowanej na oddziałach ogólnopsychiatrycznych, w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień. Leczenie elektrowstrząsami jest terapią o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie, zalecanym w wytycznych praktyki klinicznej u chorych z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi, gdy konieczne jest uzyskanie szybkiej poprawy. Eksperti kliniczni zgodnie wskazują, że jest to interwencja często ratująca życie pacjentów w ciężkiej, lekoopornej psychozie. Wyniki analiz przeprowadzonych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych wskazują, że dotychczasowy sposób finansowania terapii elektrowstrząsowej nie jest właściwy – przyczynia się do znaczącego i nieuzasadnionego względami klinicznymi ograniczenia jej dostępności dla pacjentów. Proponowana zmiana będzie związana ze wzrostem wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, co wynika z aktualnego niedofinansowania tej procedury.</p>
<p>Stanowisko nr 61/19/2010 z dnia 7 września 2010 r. w sprawie zasadności finansowania preparatu citalopram (Citaxin®) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz zaburzeń lękowych uogólnionych,</p>	<p>Citalopram (Citaxin®)</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych leku Citaxin® (citalopram) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz zaburzeń lękowych uogólnionych, w ramach wykazu leków refundowanych. Zdaniem Rady, citalopram jest kolejnym lekiem antydepresyjnym, który nie wyróżnia się pozytywnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego nie wnosi nowej jakości do leczenia i nie ma podstaw do finansowania go ze środków publicznych.</p>

² www.bil.aptek.pl

³ www.aotm.gov.pl

<p>w ramach wykazu leków refundowanych</p>		
<p>Stanowisko nr 62/19/2010 z dnia 7 września 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku duloksetyna (Cymbalta®) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Duloksetyna (Cymbalta®)</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku Cymbalta® (duloxetine hydrochloride) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz zaburzeń lękowych uogólnionych, jako świadczenia gwarantowanego. W porównaniu do poprzedniego wniosku, nie przedstawiono nowych, przekonujących danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania duloksetyny w leczeniu depresji, natomiast w leczeniu zaburzeń lękowych, duloksetyna nie jest skuteczniejsza od stosowanych obecnie leków. Wobec powyższych danych, Rada nie widzi zasadności finansowania duloksetyny ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko nr 30/11/2010 dnia 10 maja 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku escitalopram (Mozarin®) w leczeniu depresji, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Escitalopram (Mozarin®)</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku escitalopram (Mozarin®), tabletki powlekane w leczeniu epizodów dużej depresji jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych. Nie przedstawiono wiarygodnych danych wskazujących na przewagę escitalopramu nad innymi powszechnie stosowanymi lekami z tej grupy, np. sertralina, w zakresie efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania. Ponadto, nie przedstawiono danych dotyczących porównania escitalopramu do placebo, wobec czego Rada nie znalazła podstaw do zakwalifikowania produktu leczniczego escitalopram (Mozarin®), kolejnego leku stosowanego w leczeniu depresji, jako świadczenia gwarantowanego.</p>
<p>Stanowisko nr 7/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r. w sprawie finansowania duloksetyny (Cymbalta®) w leczeniu epizodów dużej depresji</p>	<p>Duloksetyna (Cymbalta®)</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych duloksetyny (Cymbalta®) w leczeniu epizodów dużej depresji, w ramach wykazu leków refundowanych. 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.</p>
<p>Stanowisko nr 3/2/18/2009 z dnia 21 września 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych chlorowodorku trazodonu o przedłużonym uwalnianiu (Trittico CR®) w leczeniu depresji</p>	<p>Chlorowodorek trazodonu (Trittico CR®)</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodorku trazodonu o przedłużonym uwalnianiu (Trittico CR®) w leczeniu depresji, w ramach wykazu leków refundowanych w chorobach przewlekłych – choroby psychiczne i upośledzenia umysłowe, z 30% odpłatnością i ceną ustaloną na poziomie najtańszego leku w grupie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Trazodon o przedłużonym uwalnianiu (CR) wykazuje porównywalną skuteczność ze zwykłym trazodonem w leczeniu depresji i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wykazano wyższą skutecznością trazodonu i trazodonu CR wobec placebo oraz brak istotnych różnic pod względem skuteczności z innymi analizowanymi lekami przeciwdepresyjnymi, w tym inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów, trazodon CR stanowiłby cenne uzupełnienie grupy leków przeciwdepresyjnych. Lek ten powinien więc być dostępny na takich samych zasadach, jak inne leki grupy SSRI.</p>

Stanowisko nr 8/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania chlorowodorku bupropionu (Wellbutrin XR®) w leczeniu depresji typu MDD (major depression disorder)	Chlorowodorek bupropionu (Wellbutrin XR®)	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych chlorowodorku bupropionu (Wellbutrin XR®) w leczeniu depresji typu MDD (major depressive disorder). Nie ma dowodów wskazujących na przewagę chlorowodorku bupropionu nad innymi lekami stosowanymi w leczeniu depresji typu MDD, a dostępne wyniki badań wskazują, że efektywność kliniczna chlorowodorku bupropionu jest niższa w porównaniu z wenlafaksyną. Bupropion powoduje również poważne objawy niepożądane. Wobec tego nie jest zasadne finansowanie tego leku ze środków publicznych.
--	---	--

3.1. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Termin „depresja” jest wieloznaczny: w języku codziennym używa się go w odniesieniu do złego samopoczucia, obniżonego nastroju, przygnębienia niezależnie od przyczyn tego stanu. W psychiatrii terminem tym określa się szczególnie rodzaj zaburzeń nastroju i emocji, mianowicie takich, które można uznać za zjawisko chorobowe, a więc wymagające pomocy lekarskiej.⁴

Depresja (F31, F32, F33, F34, F38, F39 wg ICD-10) należy do tzw. zaburzeń afektywnych, które można podzielić na zaburzenia afektywne jednobiegunowe (występuje tylko depresja), oraz zaburzenia afektywne dwubiegunowe (występują epizody zarówno depresji, jak i manii). Choroba afektywna jednobiegunowa jest odmiennie traktowana w systemach klasyfikacji europejskim i amerykańskim. W klasyfikacji amerykańskiej DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) spośród zaburzeń nastroju wyróżnia się zaburzenia depresyjne, dystymię, zaburzenia adaptacyjne i depresje o podłożu organicznym. Wśród zaburzeń depresyjnych wyodrębniono: 1) epizod dużej depresji, pojedynczy, 2) epizod dużej depresji, nawracający, 3) dodatkowo w ocenie powinno się uwzględniać: a) nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie z objawami psychotycznymi), b) obraz kliniczny (depresja melancholiczna, katatoniczna, atypowa), c) czynnik spustowy (depresja poporodowa, depresja sezonowa), d) przebieg (przewlekły, z remisją całkowitą lub bez całkowitej remisji pomiędzy kolejnymi epizodami). Klasyfikacja ICD-10 przedstawia się inaczej. W tym przypadku kryterium podziału jest to, czy objawy są przewlekłe, czy krótkotrwałe. Stąd zaburzenia nastroju (afektywne) dzieli się na: 1) zaburzenia depresyjne (łagodne, umiarkowane, ciężkie, ciężkie z objawami psychotycznymi), 2) zaburzenia depresyjne nawracające, 3) inne zaburzenia depresyjne (depresja atypowa, depresja maskowana), 4) inne nawracające zaburzenia nastroju (depresja krótkotrwała nawracająca).⁵

Depresja duża (major depressive disorder, MDD) jest to stan trwający co najmniej 2 tygodnie, podczas których pacjent doświadcza obniżenia nastroju i anhedonię (niemożność odczuwania przyjemności) wraz z którymś z następujących objawów: obniżenie nastroju przez większość dnia prawie codziennie, znaczne obniżenie zainteresowania lub odczuwania przyjemności w czasie wykonywania dotychczasowych czynności w ciągu dnia, znaczny spadek masy ciała lub utrata apetytu, bezsenność lub nadmierna senność, spowolnienie lub przyśpieszenie ruchowe, nieadekwatne odczuwanie winy, upośledzenie zdolności do koncentracji lub niezdecydowanie, nawracające myśli o śmierci wraz z myślami samobójczymi⁶.

⁴ Pużyński S. Depresje i zaburzenia afektywne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009.

⁵ Cleare A. Choroba afektywna jednobiegunowa (depresja nawracająca) [w:] Wright P., Stern J., Phelan M. Psychiatria. Tom 1. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008.

⁶ Chałubiński M. Wytyczne leczenia zaburzeń depresyjnych lekami przeciwdepresyjnymi II generacji. Na podstawie: Amir Qaseem i wsp. Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians Link: Ann Int Med 2008; 149: 725.

Epidemiologia

Rozpowszechnienie epizodu depresji waha się od 4 do 7%, występowanie objawów depresji w większości badań mieści się w granicach 16-20%.² Główny szczyt zachorowania na depresję w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej występuje u osób w wieku 30-40 lat, na depresję zaś z objawami psychotycznymi pomiędzy 50. a 70. rokiem życia. Sugeruje się, że w depresji jednobiegunowej istnieje drugi szczyt zachorowań, przypadający na szóstą dekadę życia. Wśród chorych na depresję przeważają kobiety (w stosunku 2:1). Ta przewaga występowania depresji u kobiet zmniejsza się z wiekiem, szczególnie u osób powyżej 55. roku życia. W ciągu ostatnich trzech dziesięcioleci zauważalny jest wyraźny wzrost zarówno częstości występowania, jak i zachorowalności na depresję, będący prawdopodobnie zjawiskiem globalnym. Dotyczy to zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Według raportu WHO depresja jest obecnie czwartą, a w 2020 r. stanie się drugą najważniejszą chorobą upośledzającą funkcjonowanie społeczne⁵.

Etiologia i patogeneza

W depresji jednobiegunowej istotną rolę odgrywają: 1) czynniki neurobiologiczne – genetyka (wrodzona predyspozycja do zachorowania na depresję w odpowiedzi na stresujące wydarzenia życiowe oraz do wystąpienia samych stresujących wydarzeń życiowych), neurochemia (teoria monoaminowa zakładająca istnienie niedoboru noradrenaliny (NA), dopaminy i/lub serotoniny (5HT) w synapsach monoaminoergicznych), neuroendokrynologia (zaburzenia funkcji osi podwzgórze - przysadka - nadnercza oraz podwzgórze - przysadka - tarczyca, stosunek stężeń kortyzolu do DHEA [dehydroepiandrosteron]), patofizjologia mózgu (zmiany w strukturze mózgu i jego funkcji), czynniki komórkowe (zjawisko „rozniecania” wykazywane przez neurony, sygnalizacja wewnątrzkomórkowa), immunologia (osłabienie układu odpornościowego), zaburzenia snu; 2) czynniki psychologiczne: teoria psychodynamiczna (zwrócenie przeciwko sobie swojej agresji i wrogości), teoria poznawcza (nieprawidłowości w zakresie funkcji poznawczych), teoria behawioralna (obniżona motywacja do podejmowania aktywności); 3) czynniki społeczne – czynniki predysponujące (podatność), wydarzenia życiowe, sieć społeczna, wyrażanie emocji, integracyjne modele etiologii depresji (syntetyczne oddziaływania międzyukładowe)⁵.

Obraz kliniczny i rozpoznanie

Głównym objawem depresji jest utrzymujący się, wszechobecny obniżony nastrój i/lub anhedonia. Na pełny obraz choroby składa się wiele innych charakterystycznych objawów, które mogą być podzielone ze względu na cechy behawioralne, emocjonalne, poznawcze i biologiczne. Depresja o ciężkim nasileniu często wiąże się z występowaniem objawów psychotycznych. Do objawów behawioralnych należą: obniżenie napędu psychoruchowego lub pobudzenie psychoruchowe, zmieniona mimika twarzy, np. smutny wyraz twarzy (opuszczone kąciaki ust), wyostrome rysy twarzy, uboga mimika, zaniedbywanie siebie i wycofanie społeczne. Wśród objawów emocjonalnych wyróżnia się: obniżony nastrój, różniący się jakościowo (nasilenie) i ilościowo od zwykłego przygnębienia (zgodnie z klasyfikacją DSM-IV wymagane jest utrzymywanie się obniżonego nastroju powyżej 2 tygodni), płaczliwość, utrata zainteresowań takimi rodzajami aktywności, które zazwyczaj sprawiały przyjemność, niemożność odczuwania przyjemności (anhedonia), nastrój nie zmienia się w odpowiedzi na bodźce, drażliwość, objawy psychiczne i fizyczne lęku. Zaburzenia funkcji poznawczych obejmują: 1) tok myślenia – spowolnienie toku myślenia, zmniejszenie szybkości i płynności mówienia (spowolnienie tempa wypowiedzi), zmniejszenie głośności wypowiedzi, subiektywne poczucie osłabienia koncentracji, zapamiętywania czy przypominania, mające odzwierciedlenie w obiektywnych testach psychometrycznych, problemy z pamięcią mogą być wyraźnie nasilone, podobne do spotykanych w otępieniu (pseudootępienie depresyjne), 2) treść myślenia – zaburzenia treści myślenia są zgodne z zaburzeniami nastroju, przeważają oceny depresyjne: negatywna ocena własnej osoby (poczucie winy), pesymistyczna ocena świata (negatywizm) lub przyszłości (pesymizm), w łagodniejszej postaci występują: nastawienie pesymistyczne oraz skłonność do niepotrzebnego zamartwiania się, w depresji o umiarkowanym nasileniu występują również: poczucie bezwartościowości, beznadziei, skrajne poczucie winy, pacjenci często nie są zdolni odciągnąć swojej uwagi od ciągle powracających myśli (ruminacje depresyjne), pesymistyczna ocena przyszłości może prowadzić do występowania myśli i zamiarów samobójczych. Do objawów biologicznych zalicza się: okołodobowe wahania nastroju (zazwyczaj gorsze samopoczucie rano),

problemy ze snem: najbardziej typowe jest wczesne wybudzanie się, ale występują również problemy z zaśnięciem oraz płytki, niespokojny sen, zmniejszony apetyt, utrata masy ciała (wg DSM-IV istotne jest 5% zmniejszenie masy ciała), zmniejszenie libido, zmęczenie i ogólne znużenie (anergia), zaparcia, zaburzenia miesiączkowania. Obecne mogą być również „odwrócone” objawy biologiczne, takie jak: nadmierna senność, zwiększony apetyt, wzrost masy ciała. Z kolei objawy psychotyczne wiążą się z występowaniem urojeń, omamów i zespołu Cotarda występującego zazwyczaj u osób starszych, charakteryzującego się objawami depresji ciężkiej z urojeniami nihilistycznymi i towarzyszącą często hipochondryczną treścią, np. przeświadczenie, że narządy wewnętrzne, takie jak np. jelita, uległy zniszczeniu lub zanikły.

Głównymi zaburzeniami, które różnicuje się z łagodną depresją, są zaburzenia lękowe, dystymia, zespół obsesyjno-kompulsyjny (OCD) lub zaburzenia osobowości. W cięższych przypadkach depresji w różnicowaniu powinno się uwzględnić otępienie i zaburzenia psychotyczne. Ponadto w rozpoznaniu różnicowym powinno się zawsze brać pod uwagę zaburzenia organiczne⁵.

Leczenie

W terapii depresji znajduje zastosowanie wiele metod, wśród których można wyodrębnić leki przeciwdepresyjne⁷:

1. Inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny, serotoniny, dopaminy (monoaminy):
 - Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA) – nieselektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny: imipramina, amitryptylina, dezypramina, klomipramina, dibenzepina, doksepina, opipramol;
 - Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI): wenlafaksyna, milnacipran, duloksetyna;
 - Inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (NRI): reboksetyna;
 - Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI): fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, citalopram, escitalopram;
 - Inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (NDRI): bupropion.
2. Leki o receptorowych mechanizmach działania:
 - Antagonista receptorów adrenergicznych alfa2, 5HT2, 5HT3 (NaSSa): mirtazapina;
 - Antagonista receptora alfa2: mianseryna;
 - Inhibitor wychwyty serotoniny, blokujący receptor serotoninowy 5HT2 (SARI): trazodon;
 - Agonista receptorów melatonergicznym (MT1 i MT2) i antagonistą receptorów 5-HT2C: agomelatyna.
3. Inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO) – selektywne odwracalne (moklobemid) oraz nieselektywne nieodwracalne (fenelzyna).
4. Leki o innym mechanizmie działania
 - Leki zwiększające wychwyty zwrotne serotoniny (SSRE): tianeptyna - pobudzają aktywność elektryczną komórek piramidowych w hipokampie oraz w neuronach kory mózgowej oraz hipokampa;
 - Leki normotymiczne: karbamazepina, walproinian, węglan litu;
 - Neuroleptyki: lewomepromazyna, sulpiryd, chlorprotiksen, flupentysol.

⁷ D. Golicki, K. Pająk, M. Niewada, „Tianeptyna (Coaxil®) w leczeniu zespołów depresyjnych. Analiza kliniczna”, HealthQuest, Warszawa, lipiec 2010.

Oraz niefarmakologiczne metody leczenia depresji³:

1. Psychoterapia: poznawcza, interpersonalna, behawioralna, psychoanalityczna; wspierająca, grupowa, rodzinna;
2. Fototerapia;
3. Wymuszona bezsenność (pozbawienie snu nocnego);
4. Elektrowstrząsy.⁴

Eksperti kliniczni wymieniają również modulatory glutaminergiczne, jednak nie są one na razie szerzej stosowane w praktyce klinicznej.

Rokowanie

Nowsze badania uwzględniające 10 lat obserwacji pacjentów leczonych z powodu depresji wykazały, że rozpoznanie było poprawne u 91% pacjentów, natomiast niewłaściwe dotyczyło 6% pacjentów z epizodem manii i 3% z chorobą schizoafektywną. W ciągu pierwszych pięciu epizodów, które wystąpiły w pierwszych 10 latach obserwacji, 88-92% pacjentów miało okresy remisji z prawie takim samym przebiegiem w czasie. Średni czas trwania choroby wahał się pomiędzy 22 tygodniami w pierwszym epizodzie a 19 tygodniami w piątym epizodzie. Nie było różnicy w odsetku wyzdrowień lub szybkości wyzdrowienia między pacjentami z pierwszym epizodem depresji w porównaniu z pacjentami z kolejnymi epizodami. W badaniach prospektywnych około 75% pacjentów zostało wyleczonych z depresji, w ciągu pierwszego roku po wystąpieniu choroby. Spośród tych, którzy chorowali drugi rok, wyzdrowiało 38%, a spośród tych, którzy chorowali trzeci rok, wyzdrowiało 27%, w czwartym zaś – choroba ustąpiła u 16% osób. Wynika z tego, że im dłużej trwa choroba bez remisji, tym mniej prawdopodobne staje się wyleczenie.⁵

3.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 2. Istotność następstw choroby lub stanu zdrowotnego. AW-5, AW-5, AW-6, AW-7

Istotność następstw choroby lub stanu zdrowotnego				
przedwczesny zgon			x	x
niezdolność do samodzielnej egzystencji	x		x	
niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa)	x	x	x	x
przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x	x	x
obniżenie jakości życia (trwale albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej	x	x	x	x

[^] zgłoszony konflikt interesów

Uzasadnienie

Depresja i zaburzenia lękowe mają charakter przewlekły, wiążą się z niezdolnością do pracy, samodzielnej egzystencji, z przewlekłym cierpieniem i obniżeniem jakości życia. AW-5

Zaburzenia depresyjne należą do schorzeń o przewlekłym, uporczywym i inwalidyzującym charakterze. AW-5

Depresja jest stanem nawracającym inwalidyzującym człowieka, uniemożliwiającym samodzielne życie. Jest chorobą "cało-życiową". Depresja jest także czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia chorób somatycznych: układu krążenia, serca i

metabolicznych (cukrzyca), a więc jest chorobą skracającą życie. Jednym z zejść depresji jest samobójstwo. AW-6

Metaanaliza Harrisa i Barraclorpha (1998) nienaturalnych przyczyn zgonu, dotyczy populacji osób z zaburzeniami afektywnymi. Przyczyną 15-25% zgonów związanych z depresją jest zamach samobójczy. AW-7

3.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Tianeptyna jest lekiem przeciwdepresyjnym.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono następujące właściwości tianeptyny:

- pobudza aktywność elektryczną komórek piramidowych w hipokampie oraz przyspiesza odzyskanie przez nie aktywności po funkcjonalnym zahamowaniu;
- zwiększa wychwyty zwrotne serotoniny w neuronach kory mózgowej oraz hipokampa.

U ludzi działanie tianeptyny charakteryzuje się:

- wpływem na zaburzenia nastroju;

Tianeptyna zajmuje pośrednie miejsce między lekami przeciwdepresyjnymi! działającymi stymulująco a lekami przeciwdepresyjnymi działającymi uspokajająco;

- wyraźnym działaniem na zaburzenia somatyczne, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego, związane z lękiem i zaburzeniami nastroju.

Ponadto:

- nie wpływa na sen i czujność;
- nie działa na układ cholinergiczny.

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecaną dawką jest 1 tabletką (12,5 mg) 3 razy na dobę (rano, w środku dnia i wieczorem), przed posiłkami. Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z uzależnieniem alkoholowym z marskością lub bez marskości wątroby. U osób w wieku powyżej 70 lat lub u pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy zmniejszyć do 2 tabletek na dobę. Produkt Coaxil nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Produkt Coaxil jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwości na tianeptynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- u dzieci w wieku poniżej 15 lat;
- w skojarzeniu z nieselektywnymi inhibitorami MAO:
 - po stosowaniu inhibitorów MAO należy odczekać 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia tianeptyną;
 - przed zastosowaniem inhibitora MAO należy odstawić tianeptynę na 24 godziny wcześniej.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Tianeptyna nie jest zalecana w leczeniu depresji u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ w tej grupie wiekowej nie zostało ustalone bezpieczeństwo stosowania i skuteczność. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo.

AW-2

Na rynku znajdują się również dwa preparaty zawierające substancję czynną *tianeptinum*: Aneptinex i Neptinex, które są wskazane w leczeniu depresji u osób dorosłych i są stosowane w takiej samej dawce jak preparat Coaxil (12,5 mg trzy razy na dobę). Preparaty te nie stanowią przedmiotu wnioskowanego zlecenia. AW-3, AW-4

3.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej. AW-5, AW-5, AW-6, AW-7

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		x		
ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia			x	
zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		x		
poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x	x	x	x

[^] zgłoszony konflikt interesów

Uzasadnienie

[REDACTED] Nielezione zaburzenia depresyjne skutkują zwiększonym ryzykiem samobójstwa. AW-5

[REDACTED] Niewątpliwie zastosowanie każdego leku przeciwdepresyjnego zmniejsza ryzyko narastania objawów depresyjnych. W przypadku tianeptyny sądzić można, że lepsze jest zastosowanie leku w przypadku podejrzenia obecności depresji, niż nie stosowanie. Lekarze nie-psychiatry boją się, z różnych względów, stosować leki psychotropowe, dlatego m.in. stosują tianeptynę w myśl zasady "może trochę pomoże, ale na pewno nie zwiększę cierpienia chorego. Dotyczy to zwłaszcza tzw. „podprogowych depresji" (subdepresje, depresje maskowane, depresje poronne) gdzie postawienie pewnej diagnozy depresji jest trudne. AW-6

[REDACTED] Normalizuje nastrój, poprawia, jakość życia. AW-7

[^] zgłoszony konflikt interesów

3.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Obecnie w Polsce dostępne są:

TCA (trójcykliczne leki przeciwdepresyjne) - amitryptylina, dezypramina, klomipramina, doksepina, opipramol;

SNRI (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny) - wenlafaksyna, milnacipran, duloksetyna;

NRI (inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny) – reboksetyna;

SSRI (inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny) - fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, citalopram, escitalopram;

NDRI (inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy) – bupropion;

NaSSa (antagonista receptorów adrenergicznych alfa2, 5HT2, 5HT3) – mirtazapina;

antagonista receptora alfa2 – mianseryna;

SARI (inhibitor wychwyty serotoniny, blokujący receptor serotoninowy 5HT2) – trazodon;

agonista receptorów melatonergiczných (MT1 i MT2) i antagonistę receptorów 5-HT2C – agomelatyna;

MAO (inhibitory monoaminooksydazy) – moklobemid;

leki normotymiczne - karbamazepina, walproiniany, węglan litu;

neuroleptyki - lewomepromazyna, sulpiryd, chlorprotiksen, flupentyksol,

a także niefarmakologiczne metody leczenia – psychoterapia, fototerapia, wymuszona bezsenność, elektrowstrząsy.⁸

3.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane według GUS⁹:

Zgodnie z danymi GUS na przewlekłą depresję w 2009 roku cierpiało ogółem 796,2 tys. (2,5%) w tym 276,1 tys. mężczyzn oraz 520,2 tys. kobiet w wieku > 15 r.ż., w tym najwięcej osób z tymi zaburzeniami było w wieku 50-69 lat. 738,5 tys. pacjentów wieku > 15 r.ż. zażywało wg danych GUS leki na depresję.

Dane z analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego:



W Polsce w 2002 roku z powodu zaburzeń afektywnych w Poradniach Zdrowia Psychicznego leczonych było 230 813 chorych (603,7/100 tys. mieszkańców). Badania przeprowadzone w 2006 roku w Krakowie pokazały, że dwa razy częściej na depresję zapadają kobiety niż mężczyźni. Występowanie objawów depresji w tej grupie w sposób znaczący związane było z niedostatecznym, w ocenie badanych, statusem materialnym. AW-26

Dane z analizy klinicznej podmiotu odpowiedzialnego:

Badanie przeprowadzone w 2001 roku przez 155 lekarzy rodzinnych w Polsce na 3 379 pacjentach wykazało, że niemal co piąty (20,5%) pacjent POZ cierpi na jeden z rodzajów depresji (epizod depresyjny (F32), nawracające zaburzenia depresyjne (F33) lub dystymię (F34)). 63,5% spośród tych pacjentów wymagało podania leków przeciwdepresyjnych, a 48,1% - leczenia u lekarza psychiatry. Dane te odbiegają od danych WHO, które szacują rozpowszechnienie depresji wśród pacjentów podstawowej opieki medycznej na około 12,5%. AW-24

Oszacowania ekspertów klinicznych:

Tabela 4. Chorobowość roczna i zapadalność w zależności od rodzaju depresji.

Ekspert kliniczny	Rodzaj depresji	Chorobowość roczna	Zapadalność
-------------------	-----------------	--------------------	-------------

⁸ www.bil.aptek.pl

⁹ Stan zdrowia ludności Polski w przekroju terytorialnym w 2009 r. Informacje i opracowania statystyczne, GUS, Warszawa, 2011. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_ZO_stan_zdrowia_2009.pdf

[REDACTED]	Wiek	25-45	45-80	25-45	45-80
	Depresja niezależna od przyczyny	6-12%	15-18%	2,5-7,7%	8,8-20%
	Depresja w CHAD	0,4-1,5%	0,2-0,8%		
	Depresja w CHA	3-5%	5-15%		
	Depresja w chorobach somatycznych	7,3-18%			
	Depresja w chorobach OUN	15-50%			
	Depresja w oddziałach medycznych	3,6-23%	7,3-40%		
	Depresja w domach opieki		1-32%		
[REDACTED]	Depresja	6-15% w zależności od płci		2,5%*	
	Depresja wg WHO			4,4%	

* Rait G.; Br J Psych 2009,

^ zgłoszony konflikt interesów

3.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

3.3.1. Interwencje

Interwencja oceniana:

Opis ocenianej interwencji przedstawiono w rozdziale 3.2 *Opis świadczenia opieki zdrowotnej*.

3.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Data dopuszczenia do obrotu w Polsce: 01.08.1995 r.

Daty przedłużenia pozwolenia: 16.12.2008 r.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/3702.

Rodzaj i zawartość opakowania: opakowania po 30 (2 blistry po 15 sztuk lub 1 blister po 30 sztuk) i 90 (5 blisterów po 18 sztuk lub 3 blistry po 30 sztuk) tabletek powlekanych. AW-2

3.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Tianeptyna jest wskazana w leczeniu zespołów depresyjnych. AW-2

3.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Leczenie zespołów depresyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego tianeptinum (Coaxil®). AW-1

3.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

[REDACTED] Zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe. AW-5

Zaburzenia depresyjne, zaburzenia depresyjne z towarzyszącym lękiem, zaburzenia depresyjne w wieku podeszłym, w okresie menopauzy, zaburzenia depresyjne u osób z zespołem zależności alkoholowej i w zespołach odstawiennych, w zaburzeniach depresyjnych towarzyszących innym chorobom somatycznym zwłaszcza przewlekłym, w stanach terminalnych. AW-5

Wskazania do stosowania tianeptyny: teoretycznie każdy zespół depresyjny, niezależnie od etiopatogenezy. W praktyce klinicznej dobór leku zależy od jego wpływu na podstawowy mechanizm rodzaju depresji (noradrenergiczna, dopaminergiczna itp.), profilu działania klinicznego (pobudzający, uspokajający) i nasilenia depresji (lekka, umiarkowana, znaczna) oraz profilu objawów niepożądanych. W ten sposób można wyróżnić leki częściej zalecane np. w poradniach (depresja o nasileniu niewielkim - słabsze działanie, mniej objawów niepożądanych), depresja w szpitalu ogólnym, w wieku starszym (większe nasilenie - średnio silne działanie, mało interakcji, objawów niepożądanych), depresje hospitalizowane w szpitalu psychiatrycznym, lekooporne (znaczne nasilenie, ryzyko „S” - silne leki, nieistotne interakcje i objawy niepożądane). Tianeptyna: depresje o nasileniu lekkim (subdepresje), depresje maskowane, dystymia, depresje w chorobach somatycznych, reakcje depresyjne u chorych z chorobami somatycznymi i OUN, depresje u osób uzależnionych od alkoholu; czyli depresje o nasileniu niewielkim (poradnie), w chorobach somatycznych (mało interakcji). AW-6

[^] zgłoszony konflikt interesów

3.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Pismem znak: MZ-PL-460-8365-159/GB/09 z dnia 18.12.2009 r. MZ zwrócił się z prośbą o przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz 31h ustawy w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – leczenie zespołów depresyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego tianeptinum (Coaxil®). AW-1

Postępowanie z tematem od momentu wpłynięcia zlecenia MZ:

1. Pismo AOTM (znak: AOTM/435/OT/0764/33/10/AM) z dnia 4.02.2010 r. z prośbą o przekazanie analiz HTA dla preparatu Coaxil. AW-8
2. Pismo Servier Polska z dnia 19.02.2010 r. informujące o przekazaniu analiz HTA do 1.09.10 r. dotyczących preparatu Coaxil. AW-10
3. Pismo AOTM (znak: AOTM/798/OT/0764/88/10/LB) z dnia 9.03.2010 r. potwierdzające termin dostarczenia analiz HTA. AW-11
4. Pismo Servier Polska (znak: SA/2010/137/MDB/KC) z dnia 01.09.2010 r. przekazujące analizy HTA dotyczące preparatu Coaxil. AW-12
5. Pismo AOTM (znak: AOTM/3852/OT/0764/152/11/TA) z dnia 13.09.2010 r. z prośbą o przekazanie zaktualizowanej analizy ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia preparatu Coaxil. AW-13
6. Pismo AOTM (znak: AOTM/3857/OT/0760/26/11/LB_TA) z dnia 13.09.2010 r. z prośbą o opinię do NFZ. AW-14
7. Pismo AOTM (znak: AOTM/4640/OT/0764/172/11/AW) z dnia 25.10.2011 r. z prośbą o dane dotyczące finansowania i ceny preparatu Coaxil oraz z prośbą o brakujące publikacje. AW-15
8. Pismo AOTM (znak: AOTM/4641/OT/0760/32/11/AW) z dnia 25.10.2011 r. z ponowną prośbą o opinię NFZ. AW-16
9. Pismo Servier Polska z dnia 02.11.2011 r. przesuwające termin przekazania danych dotyczących finansowania i brakujących publikacji na dzień 4.11.2011 r. AW-17

10. Pismo Servier Polska z dnia 04.11.2011 r. z danymi dotyczącymi ceny, finansowania preparatu Coaxil oraz publikacjami. AW-18
11. Pismo AOTM (znak: AOTM/4961/OT/073/116/11/LB) z dnia 21.11.2011 r. z prośbą o przesunięcie terminu realizacji zlecenia dla produktu leczniczego Coaxil. AW-19
12. Pismo MZ (znak: MZ-PLA-460-12508-18/GB/11)) z dnia 01.12.2011 r. wyrażające zgodę na przesunięcie terminu realizacji zlecenia dla produktu leczniczego Coaxil. AW-19
13. Pismo Servier Polska z dnia 02.12.2011 r. przekazujące aktualizację analiz HTA dla produktu leczniczego Coaxil. AW-20
14. Pismo AOTM (znak: AOTM/5340/OT/0764/188/11/AW) z dnia 15.12.2011 r. z prośbą o arkusz kalkulacyjny z obliczeniami dla analizy minimalizacji kosztów oraz analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem zaktualizowanych danych dla zlecenia dla produktu leczniczego Coaxil. AW-22
15. Pismo Servier Polska z dnia 22.12.2011 r. przekazujące arkusz kalkulacyjny i dane sprzedażowe IMS służące do przygotowania aktualizacji analiz HTA dla produktu leczniczego Coaxil. AW-23

3.3.2. Komparatory

3.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

██████████ Leki z grupy SSRI, SNRI, leki trójpierścieniowe, leki o innym mechanizmie działania. AW-5

██████████ Leczenie zespołów depresyjnych o tak określonej (jak wyżej) specyfice nie ma w Polsce konkurencyjnej technologii. AW-5

Tianeptyna jest lekiem różniącym się od innych technologii, ma inny profil działania.

Leczenie zespołów depresyjnych o opisanym charakterze przy zastosowaniu leków z grupy SSRI wymagałoby dodatkowego stosowania leków o działaniu przeciwlękowym np. benzodiazepin co jednak może prowadzić do uzależnienia lekowego. Stosowane technologie w leczeniu zespołów depresyjnych obejmują inne grupy leków TCA (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), SSRI, inhibitory MAO, elektrowstrząsy, psychoterapia. Nie negując ich skuteczności w leczeniu zaburzeń depresyjnych pozostaje w nich bardzo duży obszar objawów ubocznych, możliwych niekorzystnych interakcji i konieczności potencjalizacji leczenia dodatkowymi technologiami.

██████████ Wszystkie leki przeciwdepresyjne: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory monoaminooksydazy (MAO), inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (SDNRI), inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI), antagoniści serotonergiczni i noradrenergiczni (NaSSa). Poza farmakoterapią wskazania do stosowania terapii elektrowstrząsowej (depresje lekooporne, depresje o nasileniu znacznym, depresje psychotyczne, depresje zagrażające życiu-plany samobójcze, odmowa przyjmowania leków, posiłków, płynów) oraz rTMS - terapia eksperymentalna w Polsce -wskazania depresje lekooporne, depresje z przeciwwskazaniami do zabiegów EW. AW-6

██████████ Leki z grupy 1) SSRI, 2) SNRI, 3) inhibitory MAO, 4) SARI, 5) leki trójcykliczne, 6) NARI, 7) NDRI, 8) NaSSA, 9) modulatory glutaminergiczne, 10) modulatory melatonergiczno-serotonergiczne, 11) elektrowstrząsy. AW-7

[^] zgłoszony konflikt interesów

3.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

██████████ Stosowanie leków z grupy SSRI. AW-5

Dr hab. J. Heitzman[^]: Wnioskowanej technologii na obecnym etapie nie można zastąpić, ponieważ nie ma konkurencyjnej podobnej technologii. AW-5

██████████ Leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) (citalopram, escitalopram, paroksetyna, fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina), inhibitory wychwytu serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna, duloksetyna), inhibitor monoooksydazy (moklobemid). AW-6

██████████ Tianeptynę porównywano z sertralina, fluoksetyną i paroksetyną, aczkolwiek zastąpienie budzi moje wątpliwości. AW-7

[^] zgłoszony konflikt interesów

3.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

██████████ Stosowanie leków trójpierścieniowych przeciwdepresyjnych. AW-5

██████████ Nie jestem w stanie wskazać takiej technologii. AW-5

██████████ Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (pozostały 2; amitryptylina i klomipramina) Niestety, te najtańsze, bezpieczne i efektywne leki zostały w ostatnim okresie wycofane: dezipramina i dibenzepina. Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) (citalopram, escitalopram, paroksetyną, fluoksetyną, fluwoksamina, sertralina. AW-6

██████████ Leki z grupy SSRI (fluoksetyna). AW-7

[^] zgłoszony konflikt interesów

3.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

██████████ Stosowanie leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI lub SNRI. AW-5

██████████ Tianeptyna należy do innej kategorii związku chemicznego dlatego nie można jej porównywać np. z fluoksetyną, wenlafaksyną, citalopramem. AW-5

██████████ Pytanie nieprecyzyjne. Leki dobierane są indywidualnie w zależności z jakim typem depresji mamy do czynienia (!), np. najskuteczniejszym rodzajem leczenia depresji są zabiegi elektrowstrząsowe. Najczęściej stosowane SSRI, SNRI w wieku średnim i starszym: zalecenia leczenia depresji w wieku podeszłym SSRI, SNRI, SDNRI (bupropion), NaSSa (mirtazapina). AW-6

██████████ Nie ma jednego najskuteczniejszego leku. Wg. metaanalizy Ciprianiego (Lancet 2010) najskuteczniejszymi lekami p/depresyjnymi były: escitalopram, welafaksyna, sertralina, mirtazapina. AW-7

[^] zgłoszony konflikt interesów

3.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

██████████ Stosowanie leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI lub SNRI. AW-5

██████████ Wytyczne postępowania klinicznego wskazują na tianeptynę jako lek rekomendowany w określonych wskazaniach leczenia zespołu depresyjnego (poz. pism. uzupełnionego). AW-5

Depresje lekooporne:

- leki normotymiczne (lit, walproiniany, lamotrygina) oraz przeciwpsychotyczne o działaniu normotymicznym (kwetiapina, olanzapina)
- depresje w przebiegu CHAD II (choroba afektywna dwubiegunowa typu II): leki przeciwdepresyjne (SSRI, bupropion, moklobemid, wenlafaksyna); leki normotymiczne (lit, walproiniany, lamotrygina), niektóre leki przeciwpsychotyczne (kwetiapina, olanzapina)
- depresje w przebiegu padaczki: leki przeciwdepresyjne (citalopram, reboksetyna, mirtazapina, mianseryna, trazodon, wenlafaksyna), leki przeciwpadaczkowe (walproiniany, lamotrygina, gabapentyna, lewetiracetam, okkarbazepina).
- depresje w CHAJ (choroba afektywna jednobiegunowa): wszystkie wymienione wyżej leki w zależności od efektywności, tolerancji;
- depresje w chorobach somatycznych; brak standardów. Z badań wynika, że bezpieczne i efektywne są: citalopram, sertralina. AW-6

SSRI lub SNRI. AW-7

[^] zgłoszony konflikt interesów

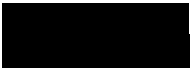
3.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Patrz punkt 2.

4. Opinie ekspertów


Tabela 5. Argumenty przemawiające za oraz przeciwko finansowaniu technologii ze środków publicznych w opinii ekspertów klinicznych.



Ekspert kliniczny	Argumenty przemawiające za/przeciwko finansowaniu technologii ocenianej ze środków publicznych	
	ZA	PRZECIWKO
AW-5	W leczeniu depresji i zaburzeń lękowych ważna jest dostępność wielu leków, co pozwala na ich właściwy indywidualny dobór. U wielu chorych zdarza się, że jeżeli jeden lek nie przynosi poprawy, stosuje się inny lek, najczęściej z innej grupy (tzn. o innym mechanizmie działania). Większość leków przeciwdepresyjnych można zaliczyć do kilku grup: SSRI, SNRI, leki trójpierścieniowe itp. Alternatywą dla tych leków, są leki p/depresyjne o innym (unikalnym) mechanizmie działania. Do nich należy tianeptyna. Dlatego musi być dostępny do leczenia tych zaburzeń.	Nie znam takich argumentów.
AW-5	Powinna być finansowana ze środków publicznych ponieważ jest nowoczesnym i bezpiecznym w stosowaniu lekiem przeciwdepresyjnym o specyficznym i unikalnym sposobie działania (pozytywny wpływ na neuroplastyczność i zmniejszenie zaniku dendrytów na skutek stresu). Ma udowodnioną skuteczność w leczeniu zespołów depresyjnych z towarzyszącym lękiem napadowym, innymi stanami lękowymi oraz co jest wyjątkowe: w zespołach depresyjnych powiązanych z zespołem zależności alkoholowej oraz z zespołem odstawiennym. Tianeptyna charakteryzuje się profilem działania pozbawionym (dzięki drodze metabolicznej z pominięciem enzymów cytochromu P-450) objawów ubocznych i brakiem interakcji z większością innych leków. Jest lekiem alternatywnym w stosunku do osób z nietolerancją leczenia SSRI (np. fluoksetyną) oraz pierwszorazowym u osób w wieku podeszłym leczonych innymi lekami z powodu dodatkowo współistniejących schorzeń somatycznych. Tianeptyna nie wywołuje sedacji i zaburzeń snu oraz objawów cholinergicznych. Dla osób w wieku podeszłym i obciążonych kosztami leczenia innych chorób somatycznych finansowanie leczenia tianeptyna ze środków publicznych ma duże znaczenie w akceptacji leczenia i jego kontynuacji.	Mam pogląd przeciwny.
AW-6	- przydatna jako lek III rzutu w stanach zaburzeń psychicznych z symptomatologią depresyjną i lękową, ale o nasileniu	Niewielkie zastosowanie w psychiatrii.


	niewielkim; - bezpieczna w stosowaniu, co ma znaczenie dla lekarzy nie-psychiatrów; - niewielka liczba interakcji z innymi lekami; - niewiele interakcji, jeżeli są obecne, to objawy niepożądane o niewielkim nasileniu; - unikalny profil działania farmakodynamicznego.	Możliwość zastąpienia innymi lekami przeciwdepresyjnymi. Mniej efektywne działanie w przypadku nasilonych objawów depresyjnych Możliwość uzależnienia porównywalna z nadużywaniem benzodiazepin (2% do 2-3% diazepam, oksazepam).
 AW-7	Lek ma udokumentowane działanie p/depresyjne. Wykazuje się dobrą tolerancją Jest lekiem bezpiecznym.	

^ zgłoszony konflikt interesów

Stanowisko własne eksperta:

 Powinna być finansowana ze środków publicznych, bo to oznacza dostępność dla chorych. AW-5

 Finansowanie wnioskowanej technologii na poziomie refundacji w wysokości 50 % ceny leku jest optymalne. Taki sposób finansowania jest uzasadniony w 

 Rodzaj leków z jakimi porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tianeptyny sugeruje alternatywną możliwość zastąpienia jej. W piśmiennictwie (PubMed, 986-2011) znajduje się 398 artykułów dotyczących porównania pomiędzy tianeptyna i lekami z grupy SSRI, w tym:

Tianeptyna vs sertralina 25 artykułów - w tym artykułów klinicznych: 14

Tianeptyna vs fluoksetyna 74 artykuły - w tym artykułów klinicznych : 18

Tianeptyna vs paroksetyna 38 artykułów - w tym artykułów klinicznych : 13

Większość artykułów przedstawia wyniki badań podstawowych, co jest zgodne z fascynacją farmakologów wyjątkowym mechanizmem działania leku.

Artykuły zwracają uwagę na unikalny (aczkolwiek nie do końca wyjaśniony) mechanizm działania leku: zwiększenie wychwytu serotoniny i zmniejszenie wpływu stresu na zanik dendrytów. Poprzez wpływ na układ glutaminergiczny tianeptyna zwiększa neuroplastyczność i neurogenezę, a zmniejsza apoptozę (badania na zwierzętach). Można więc sądzić, zgodnie z koncepcją McEwena, że lek działa na podstawowe mechanizmy depresji.

W praktyce klinicznej tianeptyna wykazuje umiarkowane działanie przeciwdepresyjne w różnych zespołach depresyjnych (także alkoholowych), raczej o nasileniu niewielkim. Jest więc stosowana w poradniach. W czasie stosowania tianeptyny obserwuje się niewiele objawów niepożądanych. Jest to jak sądzę, główna przyczyna stosowania w depresjach w chorobach somatycznych oraz przez lekarzy internistów i POZ (podstawowa opieka zdrowotna). Przypomina to trochę dawne stosowanie Opipramolu, który głównie zalecany był przez nie-psychiatrów z powodu dobrej tolerancji, niewielkich interakcji i słabego działania przeciwdepresyjnego. Stosowanie przez lekarzy nie-psychiatrów tianeptyny niewątpliwie jest pozytywne, ponieważ unikają w ten sposób stosowania mocniej działających leków (na których się nie znają) i nie szkodzą chorym. Z drugiej strony, zastosowanie silniej działających leków może przyczynić się do wyleczenia depresji, co nie zawsze dzieje się po zastosowaniu tianeptyny. Uważam, że jest to lek przydatny w praktyce, ale jako lek kolejnego rzutu. W środowisku psychiatrycznym (poradnia-oddział) tianeptyna jest stosowana bardzo rzadko, wskazana byłaby opinia lekarza internisty, AW-6

████████████████████ Efektywność leczenia tianeptyną jest moim subiektywnym zdaniem mniejsza niż lekami z grupy SSRI czy SNRI. AW-7

5. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

5.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego, na potrzeby niniejszego raportu, niesystematycznego wyszukiwania doniesień wtórnych (październik 2011 r.) odnaleziono jedną rekomendację kliniczną Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) dotyczącą postępowania w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Pozostałe rekomendacje kliniczne zostały odnalezione w wyniku procesu analitycznego przeprowadzonego na potrzeby analizy weryfikacyjnej dot. substancji czynnej escitalopram (Mozarin®) w leczeniu depresji.

Tabela 6. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia depresji

Organizacja / kraj / rok	Rekomendacje kliniczne
Polska	
Polska, 2007¹⁰	<p>Leczenie epizodu depresyjnego w przebiegu depresji nawracającej: postępowaniem I rzutu w epizodzie depresyjnym o umiarkowanym lub głębokim nasileniu jest stosowanie dowolnego leku przeciwdepresyjnego w monoterapii. Leki przeciwdepresyjne, bez względu na mechanizm działania, charakteryzują się generowaniem porównywalnych odsetków odpowiedzi (50 – 75%) oraz z reguły brakiem istotnej przewagi nad aktywnym lekiem przeciwdepresyjnym użytym w roli komparatora. Jedynie w przypadku głębokich, wymagających hospitalizacji epizodów depresyjnych, istnieją dane wskazujące na większą skuteczność trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCA) i wenlafaksyny w porównaniu do SSRI – wytyczne zalecają tu stosowanie: wenlafaksyny, mirtazapiny lub TCA.</p> <p>Przy niedostatecznej odpowiedzi na leczenie po 4-6 tyg. dołącza się drugi lek przeciwdepresyjny o odmiennym mechanizmie działania lub inny lek (np. lit, olanzapina, buspiron).</p> <p>Przy całkowitym braku efektu lub nietolerancji leczenia wytyczne zalecają zmianę na lek przeciwdepresyjny o odmiennym mechanizmie działania lub zamianę jednego SSRI na inny SSRI.</p> <p>Wybór konkretnego leku jest zależny od rodzaju depresji:</p>

¹⁰ Rybakowski J., Dudek D., Jaracz J., Jarema M., Koszewska I., Parnowski T., Puzyński S., Święcicki Ł.; Standardy leczenia chorób afektywnych; Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii; 2007, 1, 7

	Rodzaj depresji	Zalecany lek
	Zahamowanie, apatia, zaburzenia poznawcze, barak motywacji, wycofanie społeczne	<ul style="list-style-type: none"> • reboksetyna, • dezipramina, • sertralina, • wenflaksyna, • milnacipram
	Lęk (napadowy, uogólniony, społeczny, mieszany)	Wszystkie leki z grupy SSRI, wenlafaksyna (małe dawki)
	Niepokój, Agitacja, Bezsenność	<ul style="list-style-type: none"> • mirtazapina, • mianeseryna, • trazodon, • amitriptylina, • klomipramina, • paroksetyna.
<p>Wytyczne odrębnie omawiają depresję w wieku podeszłym, gdzie rozpowszechnienie jest oceniane na 6 – 50% populacji w zależności od współwystępowania chorób somatycznych i neurologicznych. Cechuje je oporność na leczenie, częstsze występowanie działań niepożądanych, długotrwałość przebiegu i znaczna nawrotowość (do 90% w ciągu 3 lat). Stosuje się tu także leki z grupy SSRI i SNRI (leki I rzutu w depresji o nasileniu lekkim i umiarkowanym). Aktywna terapia depresji w zaburzeniach jednobiegunowych trwa do 6 m-cy, podtrzymująca – do 12 m-cy.</p> <p>Depresja lekooporna – zaznaczono, że ok. 60% chorych „lekoopornych” to osoby z lekoopornością rzekomą, a ponad 1/2 z nich nie stosuje się do zaleceń. Wytyczne w przypadku lekooporności zalecają m.in. zwiększenie dawki dobowej leku, dołączenie innego leku, zamiana leku przeciwdepresyjnego na inny lek przeciwdepresyjny (na lek o innym mechanizmie działania np. SSRI na SNRI i odwrotnie lub na lek o szerokim profilu działania, tzw. dual action).</p> <p>Wytyczne omawiają także depresję okresowo nawracającą. Po przebyciu 1 epizodu ryzyko pojawienia się kolejnego wynosi ok. 50%, jest on cięższy, remisję uzyskuje się u mniejszej liczby pacjentów. Leczenie profilaktyczne, w zależności od dotychczasowego przebiegu choroby, stosuje się kilka lat. Wytyczne wymieniają różne leki (TCA, SSRI, SNRI, mirtazapinę, moklobemid).</p>		
Inne kraje		
<p>CANMAT¹¹ (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) Kanada, 2009</p>	<p>Wytyczne CANMAT dotyczące farmakoterapii stosowanej w leczeniu depresji zostały oparte na przeglądzie systematycznym, ponadto przeprowadzono ocenę wiarygodności doniesień, na których oparto niniejsze rekomendacje.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p>Postępowanie diagnostyczne powinno być prowadzone, zwracając szczególną uwagę na tendencje samobójcze, dwubiegunowość, choroby współistniejące, farmakoterapie towarzyszące i inne dysfunkcje (psychozy itd.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli istnieją wskazania kliniczne, należy przeprowadzić badania laboratoryjne w tym próby wątrobowe i inne parametry metaboliczne; • Stosowanie leków przeciwdepresyjnych powinno być prowadzone pod kontrolą lekarza, ze szczególnym nastawieniem na edukację pacjenta, ze szczególnym naciskiem na kwestie dyscypliny dawkowania; • Pacjenci powinni być starannie monitorowani co 1-2 tygodnie na początku leczenia farmakologicznego, pierwsze 2 tygodnie terapii stanowią okres największego ryzyka. W zależności od nasilenia choroby i odpowiedzi na leczenie częstość wizyt monitorujących 	

¹¹ Ravindran AV, Lam RW, Filteau MJ, et. all ; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments. J Affect Disord. 2009 Oct;117 Suppl 1:S54-64. Epub 2009 Aug 8.

może zostać zmniejszona do wizyt raz na 2-4 tygodnie lub dłużej;

- Monitorowanie powinno obejmować ocenę odpowiedzi z wykorzystaniem sprawdzonych i zatwierdzonych skal oceny.

- Wybór leku przeciwdepresyjnego powinien być zindywidualizowany i oparty na badaniach czynników ryzyka, w tym objawów i zaburzeń depresyjnych, chorób współistniejących, profilu tolerancji, odpowiedzi poprzedniej, potencjalnych interakcji lekowych, preferencji pacjenta i kosztów.

I linia leczenia:

SSRI:

- *citalopram* 20–60 mg,
- *fluoksetinum* 20–80 mg,
- *fluvoxaminum* 100–300 mg,
- *paroksetinum* 20–60 mg,
- *sertralinum* 50–200 mg,

SSRE:

- ***tianeptinum*** 25–50 mg

SNRI:

- *desvenlafaxinum* 50–100 mg,
- *duloksetinum* 60–120 mg,
- *milnacipran* 100–200 mg,
- *venlafaxinum* 75–375 mg,

NDRI:

- *bupropion* 150–300 mg

ASRI :

- *escitalopram*) 10–20 mg

Agonista receptorów melatonergicznyc (MT1 i MT2) i antagonist receptorów 5-HT_{2C}:

- *agomelatinum* 25–50 mg

NaSSa:

- *mianserin* 60–120 mg
- *mirtazapinum* 30–60 mg

IMAO:

- *moclobemid* 300–600 mg,

NRI:

- *reboxetinum* 8–12 mg

II linia leczenia:

TCA:

- *amitriptylinum*, *clomipraminum* I inne (różne preparaty i dawkowanie),

Przeciwpyschotyczne o działaniu normotymicznym:

- *quetiapinum* 150–300 mg

	<p>IMAO-B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>selegilinum</i> przezskórny 6–12 mg codziennie, <p>SARI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>trazodon</i> 150–300 mg, <p>III linia leczenia:</p> <p>IMAO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>phenelzinum</i> 45–90 mg • <i>tranylcyprominum</i> 30–60 mg <p>Uwaga: projekt w ramach CANMAT prowadzący do wypracowania niniejszych rekomendacji był całkowicie finansowany ze środków organizacji.</p>
<p>NICE (<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)¹² Wielka Brytania, 2009</p>	<p>Rekomendacje dla praktyki klinicznej (odnoszą się ogólnie do depresji): lekami I wyboru powinny być leki z grupy SSRI (a zwłaszcza preparaty generyczne). SSRI mają podobną efektywność w porównaniu do innych leków przeciwdepresyjnych przy jednoczesnym korzystniejszym współczynniku ryzyka i korzyści. Przy leczeniu SSRI powinno się jednocześnie brać pod uwagę zwiększone ryzyko krwawienia, zwłaszcza u osób starszych lub przyjmujących leki uszkadzające śluzówkę przewodu pokarmowego lub wpływające na krzepnięcie.</p>
<p>ICSI (<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>)¹³ USA 2009</p>	<p>W wytycznych stwierdzono, że leki z grupy SSRI, podobnie jak wenlafaksyna, duloksetyna, deswenlafaksyna, mirtazapina i bupropion, są rekomendowane jako leki I rzutu. Mają one mniej działań niepożądanych w porównaniu do leków trójcyklicznych i powodują mniej problemów przy przedawkowaniu.</p>
<p>British Association for Psychopharmacology¹⁴ Wielka Brytania, 2008</p>	<p>Wytyczne przedstawiają definicje różnych rodzajów depresji oraz algorytmy postępowania. Jednym z elementów terapii jest farmakoterapia. W leczeniu MDD wymieniane są m.in. leki z grupy SSRI. Dokonując wyboru leku należy mieć na uwadze przede wszystkim skuteczność oraz bezpieczeństwo. W leczeniu I rzutu leki antydepresyjne mają porównywalną skuteczność u większości pacjentów. Wenlafaksyna i escitalopram wydaje się być nieznacznie lepszy w porównaniu do innych SSRI. W przypadku escitalopramu dobową dawką 20 mg może być bardziej istotna klinicznie dla cięższej choroby pacjentów. Nie ma wystarczających dowodów pozwalających na wskazanie konkretnego leku przeciwdepresyjnego opierając się na rodzaju objawów, występowania melancholii, psychozy lub innych chorób oraz płci. Terapia lekami przeciwdepresyjnymi (włączając SSRI) nie jest związana ze zwiększonym ryzykiem skutecznych samobójstw oraz zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych u dorosłych. Zmiana leku przeciwdepresyjnego także w obrębie tej samej klasy, jest związane z szerokim zakresem odsetków odpowiedzi w różnych badaniach (od 12 do 70%). Jedyną strategią, dla której są pewne dowody, jest zmiana z SSRI na wenlafaksynę. U pacjentów z bardziej nasiloną chorobą lub w innych sytuacjach, gdzie nadrzędnym celem jest maksymalna skuteczność, zaleca się rozważenie najpierw wenlafaksyny (≥ 150 mg), escitalopramu (20 mg) lub leków</p>

¹² NICE: Depression in Adults (update); Depression: the treatment and management of depression in adults; 2009

¹³ Institute for Clinical Systems Improvement (USA): ICSI Health Care Guideline: Major Depression in Adults in Primary Care; 2009

¹⁴ IM Anderson, IN Ferrier, RC Baldwin, PJ Cowen, L Howard, G Lewis, K Matthews, RH McAllister-Williams, RC Peveler, J Scott, and A Tylee; Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines; Journal of Psychopharmacology, Jun 2008; vol. 22: pp. 343 - 396.

	trójcyklicznych w porównaniu do innych SSRI lub inhibitorów MAO.
<p>APP (<i>American College of Physicians</i>)¹⁵ USA, 2008</p>	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia ostrej dużej depresji:</p> <p>Zalecenie stosowania leków antydepresyjnych II generacji (rekomendacja silna, średnia jakość dowodów);</p> <p>Zalecenie przeprowadzania oceny stanu pacjenta, odpowiedzi na leczenie i oceny występowania działań niepożądanych regularnie, od 1 – 2 tygodnia po rozpoczęciu leczenia (rekomendacja silna, średnia jakość dowodów);</p> <p>W przypadku braku właściwej odpowiedzi w ciągu 6 – 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia zalecenie zmiany terapii MDD (rekomendacja silna, średnia jakość dowodów);</p> <p>Zalecenie kontynuacji leczenia przez 4 – 9 miesięcy po uzyskaniu właściwej odpowiedzi u pacjentów z I epizodem MDD. Dla pacjentów z kolejnym epizodem depresji może być korzystna dłuższa terapia (rekomendacja silna, średnia jakość dowodów);</p> <p>Autorzy zwracają uwagę na fakt, iż dostępne dowody naukowe nie wskazują na klinicznie istotne różnice pomiędzy lekami z grup: SSRI, SNRI, SSNRI lub innymi lekami antydepresyjnymi II generacji biorąc pod uwagę skuteczność, bezpieczeństwo oraz jakość życia. Nie zaobserwowano różnic w działaniu tych leków u różnych podgrup pacjentów (zróżnicowania ze względu na płeć, wiek, rasę, choroby współistniejące). Ok. 38% pacjentów nie osiąga odpowiedzi na leczenie lekami antydepresyjnymi II generacji w ciągu 6 – 12 tygodni, a 54% nie osiąga remisji.</p>
<p>NGC (<i>Kaiser Permanente Care Management Institute</i>)¹⁶ USA, 2006</p>	<p>Leczenia I rzutu:</p> <p>Łagodna lub średnia MDD: leki antydepresyjne lub psychoterapia;</p> <p>Ciężka lub przewlekła MDD: leki antydepresyjne i psychoterapia;</p> <p>Jako leki I rzutu wymieniane są równorzędnie: SSRI, leki trójcykliczne, SNRI, inhibitory zwrotnego wychwyty norepinefryny lub antagoniści dopaminy; wybór leku jest uzależniony od preferencji lekarza i pacjenta, ryzyka występowania możliwych działań niepożądanych oraz kosztów.</p> <p>Dla pacjentów z MDD i myślami lub próbami samobójczymi zalecane są leki trójcykliczne lub wenlafaksyna.</p> <p>Leczenie II rzutu: Połączenie farmakoterapii i psychoterapii; Zwiększenie początkowej dawki leku; Połączenie terapii SSRI z desipraminą; Zmiana leku na inny (z tej samej grupy lub innej).</p> <p>Czas trwania terapii: 6 – 12 m-cy po uzyskaniu remisji, 15 m-cy do 5 lat po ustąpieniu ostrej fazy – pacjenci z 2 lub więcej wcześniejszymi epizodami MDD, 15 – 28 m-cy po ustąpieniu ostrej fazy – pacjenci z przewlekłą MDD lub MDD z towarzyszącą dystymią.</p>
<p>AMDA (<i>American Medical Directors Association</i>)¹⁷ USA, 2005</p>	<p>Wytyczne odnoszą się do terapii depresji u osób starszych przebywających w placówkach opieki długoterminowej.</p> <p>W leczeniu depresji uwzględniane są m.in. SSRI (citalopram, escitalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina) oraz inne leki jak np. duloksetyna lub wenlafaksyna.</p> <p>Najważniejszymi ocenianymi efektami zdrowotnymi powinny być: zmiana nasilenia objawów depresji, funkcjonowanie, działania niepożądane związane z leczeniem, jakość życia.</p>

¹⁵ Qaseem A, Snow V, Denberg T, Forciea MA, Owens DK; Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians; *Ann Intern Med.* 2008;149:725-733.

¹⁶ Wytyczne NGC (USA): Kaiser Permanente Care Management Institute. Depression clinical practice guidelines. Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute; 2006 Mar. 196 p.

¹⁷ Wytyczne NGC: American Medical Directors Association (AMDA). Pharmacotherapy companion to the depression clinical practice guideline. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA); 2005. 24 p.

RANZCP (<i>Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists</i>) ¹⁸ Australia, Nowa Zelandia, 2004	Wytyczne przedstawiają kryteria rozpoznawania oraz algorytm leczenia różnych rodzajów depresji, w tym MDD. Wg wytycznych leczenie (przy dobrej odpowiedzi) I epizodu MDD powinno trwać ok. roku, a nawrotów – do 3 lat. Leczenie I i kolejnych rzutów MDD wymieniane są m.in. wenlafaksyna oraz leki z grupy SSRI. Ocena leczenia powinna uwzględniać uzyskiwane efekty leczenia, compliance oraz działania niepożądane.
---	---

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano strony agencji HTA i ministerstw ds. zdrowia poszczególnych państw: NICE, SMC, HAS, PBAC, CADTH, PTAC (październik 2011 r.). Odnaleziono 1 rekomendację Haute Autorité de Santé (HAS), Commission De La Transparence, dotyczącą finansowania tianeptyny w leczeniu depresji uogólnionej.

HAS, 7 luty 2001 r. ¹⁹:

Wniosek dotyczący ponownej refundacji leku. Lek był objęty wcześniejszą refundacją od 18 sierpnia 2001r.

Powód: Weryfikacja dotycząca utrzymania leku na liście refundacyjnej (we Francji po 5 latach),

Wskazanie: Leczenie depresji uogólnionej.

Dawkowanie: Zalecana dawka wynosi 1 tabl. po 12,5 mg 3 x dobę rano, po południu i wieczorem. U alkoholików z marskością wątroby, dostosowanie dawki nie jest konieczne. U osób powyżej 70 lat oraz niewydolnością nerek, dawka powinna zostać zmniejszona do 2 tabl. dziennie.

Uzasadnienie: Przytoczone przez SMR (Komisji Usług Medycznych *fr. Service Médical Rendu*) badania naukowe pozytywnie oceniają skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania tianeptyny. Ministerstwo Zdrowia rekomenduje utrzymanie leku na liście leków refundowanych przy odpłatności na poziomie 65%.

¹⁸ Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Depression; Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression; Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2004; 38:389–407

¹⁹ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Commission de la Transparence, Avis de la Commission, 7 février 2001: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010371.pdf>

6. Finansowanie ze środków publicznych

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparat Coaxil (*tianeptinum*) (tabletki powlekane 12,5 mg, blister: 30 tabl.) jest finansowany ze środków publicznych i wydawany z odpłatnością 30%, we wskazaniu: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe (wykaz leków i wyrobów medycznych stosowanych w niektórych chorobach przewlekłych).

Tabela 7. Koszt preparatu Coaxil wg danych MZ.²⁰

Nazwa	DDD	Koszt DDD pacjenta [PLN]	Dopłata pacjenta [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]
Coaxil 12,5 mg	375 mg	1,80	17,96	9,03	26,99	12,90

Na podstawie informacji publikowanych przez Centralę NFZ wynika, iż w okresie styczeń-lipiec 2011 r. kwota refundacji NFZ wydatkowana na sfinansowanie preparatu Coaxil wyniosła łącznie 2,7 mln PLN.

Tabela 8. Koszt preparatu Coaxil wg danych podmiotu odpowiedzialnego. AW-18

Tabela 9. Informacje publikowane przez Centralę NFZ dot. informacji o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (styczeń – lipiec 2011).²¹

Kod EAN	nazwa handlowa	ilość wydanego leku (opakowania)	kwota refundacji* [PLN]
5909990370214	COAXIL	518 364,1	2 747 178,04
5909990370221	COAXIL	217,0	1 428,09
Suma:		518 581,1	2 748 606,13

* dane statystyczne z systemu SOZAF.

W chwili obecnej za rynku polskim znajdują się również dwa inne preparaty zawierające substancję czynną *tianeptinum*: Aneptinex i Neptinex, które wskazane są w leczeniu depresji u osób dorosłych i stosowane są w takiej samej dawce, jak preparat Coaxil (12,5 mg trzy razy na dobę). Preparaty te nie znajdują się na wykazie leków refundowanych i nie stanowią przedmiotu wnioskowanego zlecenia.

²⁰ www.bil.aptek.pl (dane - styczeń 2012 r.)

²¹ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4620&b=1>

Niemniej jednak zgodnie z art. 38 ust. 5 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej „(...) apteka może wydać, na zasadach określonych w art. 36 ust. 1, art. 37 ust. 1 i art. 43-46, również inny lek dopuszczony do obrotu, niezamieszczony w tych wykazach, a o tej samej nazwie międzynarodowej lub własnej, tej samej dawce, wielkości opakowania i drodze podania, pod warunkiem, że jego cena nie jest wyższą od limitu ceny, a jeżeli limit nie został ustalony - od ceny leku zamieszczonego w wykazach, należy uznać, iż istnieje możliwość sfinansowania wspomnianych preparatów *tianeptyny* (Aneptinex i Neptinex) na zasadach zgodnych z zapisami Ustawy.

W tabeli poniżej przedstawiono listę komparatorów *tianeptyny* finansowanych w chwili obecnej w ramach wykazu leków refundowanych.

Tabela 10. Leki przeciwdepresyjne refundowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, które stanowią podstawę limitu dla poszczególnych substancji czynnych i ich opakowań.²²

Preparat	Opakowanie	Dawka	Koszt za 1 DDD/pacjenta [PLN]	Cena [PLN]	Limit [PLN]
Fluoxetinum - za odpłatnością w wysokości 30%					
Andepin	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.);	20 mg	0,63	18,87	14,88
Bioxetin	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	20 mg	0,93	27,96	14,88
Deprexetin	30 kaps.	20 mg	0,96	28,72	14,88
Fluoksetyna Egis (Anpharm)	28 kaps.	20 mg	0,61	17,11	13,88
Fluoxetin Polpharma	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	20 mg	0,68	20,39	14,88
Seronil	100 kaps. (10 blist. po 10 szt.)	10 mg	1,12	48,94	24,15
Seronil	100 kaps. (10 blist. po 10 szt.)	20 mg	0,69	68,95	49,58
Seronil	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	20 mg	0,83	24,80	14,88
Seronil	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	10 mg	0,98	16,86	7,44
Paroxetinum- za odpłatnością w wysokości 30%					
Arketis 20 mg	30 tabl.	20 mg	0,80	24,10	14,88
Parogen (ParoMerck)	30 tabl.	20 mg	0,82	24,67	14,88
Parogen (ParoMerck)	60 tabl.	20 mg	0,79	47,66	29,75
Paxtin 20	30 tabl. (3 blist. x10szt.)	20 mg	0,81	24,44	14,88
Paxtin 40	30 tabl. (3x10)	40 mg	0,78	46,50	29,75
Rexetin	30 tabl. (3x10)	20 mg	0,86	25,83	14,88
Seroxat®	30 tabl.	20 mg	1,91	57,18	14,88
Xetanor 20 mg	30 tabl.	20 mg	0,92	27,56	14,88
Sertralinum - za odpłatnością w wysokości 30%					

²² www.bil.aptek.pl (dane – styczeń 2012 r.)

Asentra	28 tabl.	50 mg	1,12	31,45	13,88
Asentra	28 tabl.	100mg	0,99	55,51	27,77
Asertin 100	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	100mg	0,50	29,75	29,75
Asertin 50	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	50 mg	0,55	16,58	14,88
Luxeta 50 mg (Apresia)	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	50 mg	0,53	16,01	14,88
Sertagen	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	50 mg	0,55	15,27	13,88
Sertagen	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	100mg	0,52	28,93	27,77
Sertraline Arrow	28 tabl.	50 mg	0,42	11,80	11,80
Sertranorm	30 tabl.	50 mg	0,49	14,62	14,62
Sertranorm	30 tabl.	10 mg	0,48	28,59	28,59
Setalof 100mg	30 tabl.	100 mg	0,48	29,75	29,75
Setalof 50mg	30 tabl.	50 mg	0,49	15,43	14,88
Stimuloton	30 tabl. (3x10)	50 mg	1,09	32,76	14,88
Zolof	28 tabl.	50 mg	1,25	34,91	13,88
Zolof	28 tabl.	100 mg	1,22	68,22	27,77
Zotral	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	50 mg	0,83	23,36	13,88
Zotral	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	100 mg	0,78	43,95	27,77
Fluvoxaminum - za odpłatnością w wysokości 30%					
Fevarin	60 tabl.	50 mg	1,90	57,08	14,88
Fevarin	30 tabl.	100mg	1,90	57,08	14,88
Venlafaxinum - za odpłatnością w wysokości 30%					
Alventa	28 kaps. (2x14)	75 mg	1,01	33,44	27,09
Alventa	28 kaps. (2x14)	150 mg	0,87	61,93	54,18
Axyven	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	75 mg	1,38	28,94	27,09
Axyven	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.; 4 blist.po 7 szt.)	150 mg	1,15	48,29	48,29
Axyven	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.; 4 blist.po 7 szt.)	37,5 mg	1,44	15,08	13,55
Efectin ER 150	28 kaps. (2x14)	150 mg	0,87	89,67	54,18
Efectin ER 75	28 kaps. (2x14)	75 mg	1,01	60,25	27,09
Evelon SR	28 kaps.	37,5 mg	1,34	14,04	9,49
Evelon SR	28 kaps.	150 mg	1,24	25,94	18,16
Evelon SR	28 kaps.	75 mg	1,21	50,77	35,54
Faxigen XL 150 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.; 4 blist.po 7 szt.)	150 mg	1,17	49,22	49,22
Faxigen XL 37,5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.; 4 blist.po 7 szt.)	37,5 mg	1,56	16,35	13,55

Faxigen XL 75 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.; 4 blist.po 7 szt.)	75 mg	1,43	29,90	27,09
Faxolet ER	28 kaps.	37,5 mg	1,56	16,35	13,55
Faxolet ER	28 kaps.	75 mg	1,48	31,13	27,09
Faxolet ER	28 kaps.	150 mg	1,45	60,78	54,18
Jarvis 150	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	150 mg	1,92	86,51	58,05
Jarvis 75	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	75 mg	2,11	47,54	29,09
Lafactin	28 kaps. (4x7)	37,5 mg	2,36	24,78	13,55
Lafactin	28 kaps. (4x7)	75 mg	1,86	39,07	27,09
Lafactin	28 kaps. (4x7)	150 mg	1,70	71,21	54,18
Prefaxine	28 kaps. (4x7)	37,5 mg	1,50	15,78	13,55
Prefaxine	28 kaps. (4x7)	75 mg	1,43	29,98	27,09
Prefaxine	28 kaps. (4x7)	150 mg	1,36	57,31	34,18
Symfaxin ER	20 kaps. (2x10)	37,5 mg	2,71	20,34	9,68
Symfaxin ER	28 kaps. (2x14)	75 mg	1,35	28,25	29,09
Symfaxin ER	28 kaps. (2x14)	150 mg	1,58	66,59	54,18
Velafax	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	37,5 mg	2,14	22,47	13,55
Velafax	56 tabl. (4 blist.po 14 szt.)	37,5 mg	2,11	44,24	27,09
Velafax	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	75 mg	1,93	40,60	27,09
Velafax	56 tabl. (4 blist.po 14 szt.)	75 mg	1,94	81,29	54,18
Velafax XL	28 kaps. (blist.)	75 mg	1,83	38,36	27,09
Velafax XL	28 kaps. (blist.)	150 mg	1,70	71,49	54,18
Velaxin ER 150	28 kaps. (2x14)	150 mg	1,73	72,83	54,18
Velaxin ER 37,5	28 kaps. (2x14)	37,5 mg	2,34	24,55	13,55
Velaxin ER 75	28 kaps. (2x14)	75 mg	1,77	37,21	27,09
Venlaxin Bluefish XL	28 kaps.	75 mg	1,01	21,31	21,31
Venlaxin Bluefish XL	28 kaps.	150 mg	0,87	36,51	36,51
Venlabax MR	28 kaps. (2x14)	150 mg	0,97	40,87	40,87
Venlabax MR	28 kaps. (2x14)	75 mg	1,04	21,76	21,76
Venlectine	28 kaps. (4x7)	37,5 mg	1,39	14,62	13,55
Venlectine	28 kaps. (4x7)	75 mg	1,29	27,09	27,09

Venlectine	28 kaps.	150 mg	1,23	51,53	51,53
Moclobemid - za odpłatnością w wysokości 50%					
Aurorix	30 tabl.	150 mg	1,61	24,15	17,45
Aurorix	30 tabl.	300 mg	1,73	51,78	34,90
Mobemid	30 tabl.	150 mg	1,20	18,03	17,45
Moklar	30 tabl.	150 mg	1,16	17,45	17,45

W poniższej tabeli przedstawiono preparaty stosowane w leczeniu depresji, które nie znajdują się na wykazie leków refundowanych.

Tabela 11. Ceny preparatów zawierających *citalopramum*, *escitalopramum* oraz *duloxetineum*.²³

Preparat	Opakowanie	Cena
Citalopramum		
Aurex 20	tabl. powl. 20 mg 20 tabl.	21,4
Aurex 40	tabl. powl. 40 mg 20 tabl.	38,6
Cipramil	tabl. powl. 20 mg 28 tabl.	93,29
Citabax 10	tabl. powl. 10 mg 28 tabl.	9,16
Citabax 20	tabl. powl. 20 mg 28 tabl.	22,54
Citabax 40	tabl. powl. 40 mg 28 tabl.	28,32
Citactil	tabl. powl. 20 mg 14 tabl.; 28 tabl.	b/d
Cital	tabl. powl. 20 mg 30 tabl.	22,71
Citalopram Teva 20 mg	tabl. powl. 20 mg 28 tabl.	26,51
Citaxin	tabl. powl. 20 mg 28 tabl.	21,16
Citronil	tabl. powl. 20 mg 28 tabl.	19,74
Citronil	tabl. powl. 40 mg 28 tabl.	39,3
Oropram	tabl. powl. 20 mg 30 tabl.	28,94
Escitalopramum		
Depralin	tabl. powl. 10 mg 28 tabl.	46,95
Elicea	tabl. powl. 10 mg 28 tabl.	44,5
Elicea	tabl. powl. 20 mg 28 tabl.	87,01
Elicea	tabl. powl. 5 mg 28 tabl.	44,57
Escitalopram Actavis	tabl. powl. 10 mg 28 tabl.	43,15
Escitil	tabl. powl. 10 mg 28 tabl.	45,84
Escitil	tabl. powl. 20 mg 28 tabl.	87,4

²³ <http://bazalekow.mp.pl/leki/>

Lenuxin	tabl. powl. 10 mg 28 tabl.	46,61
Lexapro	tabl. powl. 10 mg 28 tabl.	102,79
Lexapro	tabl. powl. 5 mg 28 tabl.	89,56
Mozarin	tabl. powl. 10 mg 28 tabl.	47,78
Mozarin	tabl. powl. 15 mg 28 tabl.	62,86
Pramatis	tabl. powl. 10 mg 28 tabl.	42,16
Pramatis	tabl. powl. 15 mg 28 tabl.	60,48
Pramatis	tabl. powl. 20 mg 28 tabl.	78,31
Pramatis	tabl. powl. 5 mg 28 tabl.	37,8
Servenon	tabl. powl. 10 mg 28 tabl.	38,59
Servenon	tabl. powl. 15 mg 28 tabl.	57,51
Servenon	tabl. powl. 20 mg 28 tabl.	72,64
Duloxetine		
Cymbalta	kaps. dojelitowe twarde 30 mg 7 kaps.	32,64
Cymbalta	kaps. dojelitowe twarde 60 mg 28 kaps.	179,08

6.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kraj	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7. Wskazanie dowodów naukowych

AOTM zwróciła się do firmy Servier Polska Sp. z o.o. (pismo znak: AOTM/435/OT/0764/33/10/AM z dnia 4.02.2010 r.) z prośbą o przekazanie analiz HTA dla preparatu Coaxil.

Podmiot odpowiedzialny (pismem z dnia 1.09.2010 r.) przedstawił następujące analizy:

- Analizę Kliniczną – <D. Golicki, K. Pająk, M. Niewada, Tianeptyna (Coaxil®) w leczeniu zespołów depresyjnych. Analiza kliniczna, Warszawa, lipiec 2010>, AW-24
- Analizę Ekonomiczną – <D. Golicki, K. Pająk, M. Niewada, Tianeptyna (Coaxil®) w leczeniu zespołów depresyjnych. Analiza minimalizacji kosztów, Warszawa, sierpień 2010>, AW-25
- Analiza wpływu na budżet - <D. Golicki, K. Pająk, M. Niewada, Tianeptyna (Coaxil®) w leczeniu zespołów depresyjnych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa, sierpień 2010>, AW-26

7.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono analizę przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny oraz wykonano wyszukiwania własne.

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tianeptyny (Coaxil®) w leczeniu zespołów depresyjnych w porównaniu z 3 lekami antydepresyjnymi (grupa N06A) o największym udziale w rynku w Polsce – sertralina, fluoksetyna i paroksetyna (wg danych sprzedażowych IMS z okresu od lipca 2006 do czerwca 2009). AW-24

Komentarz analityka:

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tianeptyny przedstawione przez podmiot odpowiedzialny ograniczone do porównania z trzema lekami z grupy SSRI należy uznać za niewystarczające. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi w leczeniu depresji stosowane są leki z kilku różnych grup farmakologicznych. Eksperti kliniczni wskazują także szereg leków z grup farmakologicznych innych niż SSRI. Brak porównania do leków o innym mechanizmie działania i przedstawienie porównania z lekami z grupy SSRI w oparciu tylko o dane sprzedażowe IMS z podanego okresu należy uznać za ograniczenie analizy obniżające jej wiarygodność. Ponadto podmiot odpowiedzialny nie nadesłał źródła danych IMS (plik Microsoft Excel: N06A062009.xls nadesłany drogą poczty elektronicznej w dniu 22.12.2011 r. przez firmę Servier), na podstawie którego można zweryfikować przedstawiony wybór komparatorów. Przekazano jedynie dane sprzedażowe IMS dla leków z grupy N06A, za okres od 10.2006 do 09.2011 – plik CXNov2011.xls, które wykorzystano tylko do aktualizacji analizy minimalizacji kosztów i analizy wpływu na budżet. W związku z brakiem możliwości weryfikacji danych dla wszystkich leków, nie można jednoznacznie określić, że wybór komparatora jest właściwy.

Kryterium włączenia do analizy było porównanie z fluoksetyną, paroksetyną lub sertralina - nie uwzględniono oceny skuteczności i bezpieczeństwa tianeptyny w porównaniu do placebo.

7.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny obejmuje wyszukiwanie oraz przedstawienie wyników badań pierwotnych i wtórnych dotyczących niniejszego problemu decyzyjnego.



	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]

AW-24

Komentarz analityka:

Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tianeptyny (Coaxil®) w leczeniu zespołów depresyjnych w porównaniu z trzema lekami antydepresyjnymi o największym udziale w rynku w Polsce – sertralina, fluoksetyna i paroksetyna (wg danych sprzedażowych IMS z okresu od lipca 2006 do czerwca 2009). Wszystkie trzy leki należą do grupy SSRI. Natomiast eksperci kliniczni wskazali, jako technologie medyczne stosowane w podanym wskazaniu również inne leki z grupy SSRI: citalopram, escitalopram, fluwoksamina, leki z grupy SNRI (wenlafaksyna, duloksetyna oraz IMAO- moklobamid. Być może należałoby rozważyć porównanie wnioskowanej technologii z innymi wyżej wymienionymi komparatorami. Podmiot odpowiedzialny nie nadesłał źródła danych IMS (przesłano dane IMS dla innego okresu sprzedażowego), na podstawie którego można zweryfikować przedstawiony wybór komparatorów. W związku z brakiem możliwości takiej weryfikacji nie ma wiarygodnych danych, że wybór komparatora jest właściwy.

Kryterium włączenia do analizy było porównanie z fluoksetyną, paroksetyną lub sertralina - nie uwzględniono oceny skuteczności i bezpieczeństwa tianeptyny w porównaniu do placebo.

W badaniach włączonych do przeglądu posługiwano się poniższymi skalami i kwestionariuszami oceny:

- **Skala oceny depresji Montgomery-Asberg (MADRS)** - to często stosowana skala pomiaru zmiany stanu klinicznego chorego w psychiatrii ogólnej, najczęściej do oceny działania leków przeciwdepresyjnych, także w wieku podeszłym. Kwestionariusz składa się z 10-ciu punktów ocenianych w skali od 0 do 6. Wynik 0-11 świadczy o braku zaburzeń depresyjnych, wynik 12-19 o łagodnej depresji, wynik 20-28 oznacza depresję o nasileniu umiarkowanym, 29-43 – ciężką depresję, 44-60 – bardzo ciężką depresję. Skala MADRS jest instrumentem dobrze zwalidowanym, zarówno pod względem trafności, jak rzetelności wewnętrznej (Cronbach's alfa=0,86).
- **Skala oceny depresji Hamiltona (HAM-D)** - jest najczęściej stosowaną skalą w ocenie zaburzeń depresyjnych w psychiatrii ogólnej. Pierwotna wersja kwestionariusza zawiera 21 punktów, jednakże ostatnie cztery punkty nie mierzą nasilenia depresji, więc często stosuje się jego skróconą 17-punktową wersję (HDRS-17). Każdy z punktów jest oceniany w skali od 0 do 4. W przypadku skali 17-punktowej: wynik 0-7 świadczy o braku zaburzeń depresyjnych, wynik 8-12 o łagodnej depresji, wynik 13-17 oznacza depresję o nasileniu umiarkowanym, 18-29 – ciężką depresję, 30-52 – bardzo ciężką depresję. Skala Hamiltona jest skalą dobrze i wielokrotnie zwalidowaną, zarówno pod kątem trafności (ang. validity), rzetelności wewnętrznej (ang. internal consistency reliability), jak i powtarzalności (ang. test-retest reliability, reproductibility).
- **Skala oceny depresji HARD** (franc. Humeur, Angoisse, Relentissement, Danger) - jest pochodzącym z 1986 roku narzędziem oceny depresji. Kwestionariusz składa się z 12 części ocenianych w skali 0-6 punktów każda. Nie odnaleziono ww. kwestionariusza w wersji polskiej. Inwentarz Depresji Becka (skala oceny depresji BDI).
- **Skala depresji Becka BDI** (ang. Beck Depression Inventory) autorstwa Aarona Becka składa się z 21 pytań, na które pacjent samodzielnie udziela odpowiedzi. Możliwe są 4 warianty odpowiedzi, każdy inaczej oceniany. Kolejne warianty odpowiedzi odpowiadają zwiększonej

intensywności objawów, są więc odpowiednio również wzrastająco punktowane od 0 do 3 punktów. Końcowy wynik 0-11 punktów oznacza brak depresji, wynik 12-26 punktów jest równoważny łagodnej depresji, wynik 27-49 punktów jest równoważny umiarkowanie ciężkiej depresji, natomiast rezultat pomiędzy 50 a 63 punktami jest równoważny bardzo ciężkiej depresji.

- **Geriatryczna skala oceny depresji GDS** (ang. Geriatric Depression Scale) jest skalą samooceny, dopuszczalna jest jednak pomoc w czytaniu i wypełnieniu skali w przypadku osłabienia funkcji intelektualnych. Wersja pełna kwestionariusza zawiera 30 cech, dostępne są także wersja skrócona zawierająca 15 cech oraz wersja 4-punktowa tej skali. Kwestionariusz zawiera pytania z możliwymi odpowiedziami tak, nie, odpowiednio punktowanymi według klucza. Liczba punktów 0-10 uzyskana przy użyciu pełnej wersji kwestionariusza oznacza brak depresji, wynik pomiędzy 11 a 20 punktów jest równoważny lekkiej depresji, natomiast wynik co najmniej 21 punktów jest równoważny głębokiej depresji (w przypadku wersji skróconej: liczba punktów 0-5 oznacza brak depresji, natomiast 6-15 punktów oznacza depresję o rosnącym nasileniu; w przypadku wersji 4-punktowej liczba punktów powyżej 1/2 jest równoważna możliwej depresji). Wypełnienie kwestionariusza przeciętnie zajmuje choremu ok. 5-10 minut. Skalę GDS cechuje wysoka spójność i rzetelność. Jest to najczęściej stosowana skala w ocenie depresji wieku podeszłego.
- **Skala ogólnej oceny klinicznej CGI** (ang. Clinical Global Impression) składa się z trzech podskali. CGI-S to skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (wynik w zakresie 0-7 punktów). CGI-I mierzy poprawę stanu zdrowia pacjenta w skali 0-7 punktów. CGI-C jest trzecią częścią kwestionariusza, w której oceniane są efekty zdrowotne oraz bezpieczeństwo terapii.
- **Skala Lęku Hamiltona (HAM-A)** – ocena nasilenia objawów lęku, skonstruowana przez Maxa Hamiltona, ocenia lęk jako syndrom, jego objawy fizjologiczne, psychiczne i behawioralne. Mierzy lęk, jego aspekty psychiczne (napięcie, psychologiczny dystres) i somatyczne (fizyczne skargi będące wyrazem lęku). Hamilton dostosował tę skalę do dorosłych i dzieci, choć najczęściej używana jest do oceny lęku w populacji młodych osób dorosłych. Stosuje się ją podczas oceny klinicznej, opiera się ona na subiektywnej ocenie osoby przeprowadzającej wywiad. Przeprowadzający ocenę lęku zadaje połowicznie ustrukturalizowane pytania dotyczące przejawów lęku. Badający ocenia odpowiedzi pacjenta w 5-punktowej (0–4 pkt) skali każdego z 14 elementów. Zero punktów oznacza brak objawów lęku, 1 punkt — łagodne nasilenie, 2 punkty — umiarkowane nasilenie, 3 punkty — poważne nasilenie, a 4 punkty — obezwładniające nasilenie lęku. Całkowita możliwa do uzyskania punktacja wynosi 56 punktów. Siedem podpunktów opisuje psychiczny aspekt lęku, a drugie siedem — somatyczne przejawy lęku. W każdej z tych części można uzyskać od 0 do 28 punktów. Łagodny poziom nasilenia lęku określa się u osób, które uzyskały 18–24 punkty, umiarkowany – w przypadku uzyskania 25–30 punktów, a poważny – powyżej 30 punktów w skali HAM-A. Skala HAM-A jest przydatna do oceny skuteczności leków stosowanych w terapii zaburzeń lękowych lub skuteczności psychoterapii. Stosuje się ją także do oceny lęku u osób, które przeżyły traumatyczne wydarzenia.
- **Skala COVI** – ocena nasilenia objawów lęku, kwestionariusz COVI składa się z 3 elementów, w których w skali 0-4 punkty lęk oceniany jest kolejno w odniesieniu do mowy, zachowania oraz odczuwanych przez pacjenta dolegliwości somatycznych. Skala charakteryzuje się wystarczającą czułością, a samą ocenę można powtarzać w krótkich odstępach czasu. Może być stosowana jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach pacjentów z zaburzeniami lękowymi.
- **Skala FARD** (ang. Ferreri Anxiety Rating Diagram) – ocena nasilenia objawów lęku, kwestionariusz FARD jest stworzonym w 1987 roku narzędziem oceny lęku, w szczególności mającym oceniać wpływ lęku na funkcjonowanie pacjenta. Kwestionariusz FARD składa się z 12 elementów podzielonych na 4 części. Możliwa do uzyskania przez pacjenta liczba punktów odpowiadająca nasileniu lęku jest równa od 0 do 72. Nie zamieszczono pełnej wersji kwestionariusza ze względu na fakt, iż nie została odnaleziona przez badaczy.

- **Skala BAS** (ang. Brief Anxiety Scale) – ocena nasilenia objawów lęku stanowi część kwestionariusza wszechstronnej skali oceny psychiatrycznej CPRS (ang. Comprehensive Psychopathological Rating Scale), który jest skalą kliniczną służącą do określenia nasilenia 65 objawów oraz profilu i zmian stanu psychicznego; część zawartych w niej pytań służy do oceny całościowej, a część pozwala badającemu określić rzetelność oceny dokonanej przy użyciu CPRS; większość (40) pozycji ocenia się w oparciu o wypowiedzi chorego, pozostałe (25) na podstawie obserwacji. Kwestionariusz BAS składa się z 10 części, z których każda oceniana jest w skali 7-punktowej.
- **Skala AMDP-5** (ang. Manual for the Assessment and Documentation of Psychopathology) – AMDP- System jest stosowany w celu standaryzacji danych psychiatrycznych oraz do pomiaru wielośrodkowych i wieloczynnikowych prób klinicznych leków. System AMDP składa się z trzech anamnestycznych form, z dwóch ogólnych skal pomiarowych: dotyczącej zaburzeń psychicznych (100 pytań testowych i opisowych) oraz somatycznych (40 pytań testowych i opisowych).²⁴

AW-24

7.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi



Ograniczenia zidentyfikowane przez Autorów przeglądu:



Analiza efektywności klinicznej nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w poniższym zakresie:

- Nie zamieszczono pełnej wersji kwestionariusza FARD ze względu na fakt, iż nie została odnaleziona przez badaczy;
- Nie zamieszczono opisu oraz formularza skali AMDP-5.

Ograniczenia wskazane przez analityka:

- Przeprowadzono porównanie z trzema lekami jedynie z grupy SSRI, o największym udziale w rynku w Polsce – sertralina, fluoksetyna i paroksetyna (wg danych sprzedażowych IMS z okresu od lipca 2006 do czerwca 2009). Nie przeprowadzono porównania z lekami z grup o innym mechanizmie działania, a wymienianych w rekomendacjach klinicznych oraz przez ekspertów klinicznych: TLP, SNRI, NDRI (bupropion), IMAO oraz mirtazapina. Eksperti kliniczni określili leki z grupy SNRI (rekomendacje kliniczne zalecają wenlafaksynę oraz duloksetynę) i SSRI

²⁴ Bobon D, Woggon B, The AMDP-system in clinical psychopharmacology. The British Journal of Psychiatry (1986) 148: 467-468, abstrakt.

oraz mirtazapinę jako najbardziej skuteczną terapię w przedmiotowym wskazaniu. Część ekspertów klinicznych uważa, że terapia tianeptyną może zostać zastąpiona terapią lekami z grupy SNRI, SSRI lub IMAO, natomiast część ekspertów uważa, że przedmiotowej technologii medycznej nie da się zastąpić ze względu na zupełnie inny mechanizm działania i możliwość jej stosowania w przypadku nietolerancji leków z grupy SSRI oraz u osób w podeszłym wieku i ze schorzeniami somatycznymi, a porównanie z fluoksetyną, paroksetyną i sertralina budzi wątpliwości. Dodatkowo w przedmiotowym wskazaniu ekspert kliniczny wskazuje jako technologie rekomendowane leki normotymiczne (lamotrygina, waproiniany, lit) oraz przeciwpsychotyczne o działaniu normotymicznym (kwetiapina, olanzapina). Podmiot odpowiedzialny nie nadesłał źródła danych IMS (przesłano dane IMS dla innego okresu sprzedażowego), na podstawie którego można zweryfikować przedstawiony wybór komparatorów. W związku z brakiem możliwości takiej weryfikacji nie ma wiarygodnych danych, że wybór komparatora jest właściwy.

- Kryterium włączenia do analizy było porównanie z fluoksetyną, paroksetyną lub sertralina - nie uwzględniono porównania skuteczności i bezpieczeństwa tianeptyny w porównaniu do placebo.

7.1.3. Wyniki analizy klinicznej

7.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

7.1.3.1.1. Informacje z raportu

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono:

1. 6 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo m. in. zastosowania *tianeptyny* w leczeniu depresji (Cipriani 2006/2009, Cipriani 2008/2010, Kasper 2002, w tym w 3 przeglądach nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności tianeptyny w danych wskazaniach: Hoffbrand 2001/2009²⁵, Howard 2005/2009²⁶, Rayner 2010²⁷).
2. 10 badań klinicznych (RCT) spełniających kryteria włączenia do raportu
 - 4 badania z randomizacją, w którym porównywano tianeptynę z fluoksetyną (Alby 1993, Guelfi 1999, Loo 1999, Novotny 2002),
 - 4 badania RCT porównujące tianeptynę z paroksetyną (Lepine 2001, Muck-Seler 2002, Nickel 2003, Waintraub 2002) i
 - 2 badania RCT porównujące tianeptynę z sertralina (Szadoczky 2001, Uzbekov 2006).
3. Odnaleziono również dwie publikacje zawierające zalecenia i wytyczne praktyki klinicznej: stanowisko grupy roboczej CINP (Collegium Internationale Neuro Psychopharmacologicum) oparte na przeglądzie dowodów naukowych z 2007 roku oraz zalecenia Haute Autorité de Santé (HAS) z 2007 roku.

²⁵ Hoffbrand SE, Howard L, Crawley H. Antidepressant treatment for post-natal depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 2.

²⁶ Howard L, Hoffbrand SE, Henshaw C, Boath L, Bradley E. Antidepressant prevention of postnatal depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2.

²⁷ Rayner L, Price A, Evans A, Valsraj K, Higginson IJ, Hotopf M. Antidepressants for depression in physically ill people. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3.

Tabela 14. Charakterystyka przeglądów włączonych do analizy efektywności klinicznej.

Przegląd	Populacja	Interwencja badana w porównaniu do tianeptyny	Oceniane punkty końcowe	Główne wyniki badania dotyczące tianeptyny	Liczba włączonych badań
Cipriani 2006/2009 ^{28, 29}	Pacjenci z ostrymi objawami depresji	FLU	Odpowiedź na leczenie wg skali depresji Hamiltona; końcowy wynik wg skali HDRS; odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania; nieukończenie badania ze względu na brak skuteczności leczenia; nieukończenie badania ze względu na działania niepożądane.	Odpowiedź na leczenie wg skali nasilenia depresji Hamiltona (definiowana jako 50% spadek wyniku wg tejże skali od początku badania) była punktem końcowym jednego badania włączonego do przeglądu, w którym udział wzięło łącznie 387 pacjentów. Metaanaliza wskazała na iloraz szans dla porównania fluoksetyna vs tianeptyna wynoszący OR = 1,12 (95%CI: 0,75; 1,66; p = 0,59; nieistotna statystycznie przewaga tianeptyny). Końcowy wynik wg skali HDRS był oceniany w 3 badaniach RCT włączonych do przeglądu, w których udział wzięło łącznie 730 pacjentów. Standaryzowana średnia różnic dla porównania fluoksetyna vs tianeptyna wynosiła SMD = -0,15 (95%CI: -0,40; 0,10; p = 0,25; nieistotna statystycznie przewaga fluoksetyny). Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania oceniano w 3 badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, w których udział wzięło łącznie 830 pacjentów. Metaanaliza wskazała na iloraz szans dla porównania fluoksetyna vs tianeptyna wynoszący OR = 0,96 (95%CI: 0,69; 1,33; p = 0,80; nieistotna statystycznie przewaga fluoksetyny). Nieukończenie badania ze względu na brak skuteczności leczenia było oceniane w 3 badaniach RCT włączonych do przeglądu, w których udział wzięło łącznie 830 pacjentów. Metaanaliza wskazała na iloraz szans dla porównania fluoksetyna vs tianeptyna	132 randomizowane badania kliniczne, w tym 4 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo fluoksetyny i tianeptyny

²⁸ Cipriani, A., et al., Are all antidepressants really the same? The case of fluoxetine: A systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67(6):850-864.

²⁹ Cipriani A, Brambilla P, Furukawa TA, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, Malvini L, Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4.

				wynoszący OR = 0,81 (95%CI: 0,41; 1,60; p = 0,54; nieistotna statystycznie przewaga fluoksetyny). Nieukończenie badania ze względu na działania niepożądane leczenia było oceniane w 3 badaniach RCT włączonych do przeglądu, w których udział wzięło łącznie 830 pacjentów. Metaanaliza wskazała na iloraz szans dla porównania fluoksetyna vs tianeptyna wynoszący OR = 1,13 (95%CI: 0,71; 1,80; p = 0,60; nieistotna statystycznie przewaga tianeptyny).	
Cipriani 2008/2010 ^{30, 31}	Pacjenci w ostrej fazie dużej depresji	SER	Odpowiedź na leczenie, remisja depresji, odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, wycofanie z badania ze względu na niezadowalającą skuteczność leczenia, wycofanie z badania ze względu na działania niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	Nie wykazano istnienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy sertralina a tianeptyną pod względem odpowiedzi na leczenie (OR = 0,96; 95%CI: 0,54; 1,70; p = 0,88; nieistotna statystycznie przewaga sertraliny), remisji depresji (OR = 1,04; 95%CI: 0,59; 1,85; p = 0,88; nieistotna statystycznie przewaga tianeptyny), standaryzowanej średniej różnic (SMD = 0,10; 95%CI: -0,17; 0,37; p = 0,47; nieistotna statystycznie przewaga tianeptyny). Nie wykazano różnic pomiędzy terapiami sertralina i tianeptyną pod względem odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania (OR = 1,12; 95%CI: 0,49; 2,54; p = 0,79; nieistotna statystycznie przewaga tianeptyny), wycofania z badania ze względu na niezadowalającą skuteczność leczenia (OR = 0,62; 95%CI: 0,10; 3,81; p = 0,61; nieistotna statystycznie przewaga sertraliny); wycofania z badania ze względu na działania niepożądane (OR = 1,43; 95%CI: 0,23; 8,73; p = 0,70; nieistotna statystycznie przewaga tianeptyny); zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR = 0,88; 95%CI: 0,47; 1,67; p = 0,70; nieistotna statystycznie przewaga sertraliny).	59 randomizowanych badań, w tym 1 badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo sertraliny i tianeptyny
Kasper 2002 ^{32, 33}	Krótkookresowe leczenie depresji	FLU, PAR, SER	Nasilenie objawów depresji wg skali MADRS, odpowiedź	Metaanaliza uwzględniająca wyniki pacjentów o nasileniu objawów depresji równoważnemu co najmniej	5 randomizowanych badań: 2 dla porównania tianeptyny z

³⁰ Cipriani A, et al. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008; 69(11):1732-1742.

³¹ Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4.

³² Kasper S, Olie JP. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2002;17 Suppl 3:331-40.

³³ Olie J, Bayle F, Kasper S. A meta-analysis of randomized controlled trails of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Encephale* 2003;29(4 1):322-328.

			na leczenie, nasilenie objawów choroby wg skal ogólnej oceny klinicznej CGI.	28 punktom wg skali MADRS w momencie kwalifikacji do badania nie wskazała na statystycznie istotną różnicę między grupami w stosunku do któregośkolwiek z ocenianych punktów końcowych (nasilenie objawów depresji wg skali MADRS, odpowiedź na leczenie). Analiza nasilenia objawów choroby wg skal ogólnej oceny klinicznej CGI nie wskazała na istnienie statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, jednakże w przypadku 3 podskali (CGI – therapeutic index) odnotowano tendencję ($p = 0,06$ lub $p = 0,07$ w zależności od przyjętej metodyki) na korzyść tianeptyny. Reasumując, w badanie potwierdziło, że tianeptyna jest co najmniej tak samo skuteczna jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny z zaznaczoną tendencją do wykazywania przez nią wyższej skuteczności.	fluoksetyną, 2 dla porównania z paroksetyną, 1 badania dla porównania z sertralina
CINP 2001 ³⁴	Pacjenci w podeszłym wieku, również z chorobami współistniejącymi	FLU, PAR, amitryptylina, mianseryna	Działanie antycholinergiczne, działania niepożądane ze strony ukł. sercowo-naczyniowego.	Skuteczność tianeptyny w większości opublikowanych badań klinicznych wydaje się porównywalna ze skutecznością leków z grupy SSRI; jedynie jedno badanie RCT wskazało na przewagę fluoksetyny w populacji osób w podeszłym wieku. Porównanie z innymi lekami antydepresyjnymi – amitryptylina i mianseryna – także nie wskazało na statystycznie istotną różnicę w skuteczności pomiędzy grupami. Tianeptyna wydaje się niepowiązana z działaniem antycholinergicznym oraz ciężkimi działaniami niepożądanymi ze strony układu sercowo-naczyniowego. Istnieją doniesienia literaturowe o szczególnych korzyściach zdrowotnych związanych z zastosowaniem tianeptyny u pacjentów ze schorzeniami współistniejącymi – chorobą Parkinsona i chorobami układu krążenia. Profil bezpieczeństwa w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI jest prezentowany w literaturze jako korzystny dla tianeptyny – w szczególności, jeżeli chodzi o porównanie z paroksetyną. Nie wykryto znaczących różnic w porównaniu z fluoksetyną.	Nie sprecyzowano*

³⁴ Sartorius N, et al. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: A CINP Task Force report based on a review of evidence. International Journal of Neuropsychopharmacology 2007;10(SUPPL. 1):S1-S207.

HAS 2007 ³⁵	Pacjenci powyżej 70. roku życia	Placebo	Nie sprecyzowano*	Tianeptyna jest jedną z substancji o potwierdzonej skuteczności w zapobieganiu nawrotom depresji względem placebo (siła dowodów naukowych jest określona oceną B, co oznacza potwierdzenie tezy wynikami badań klinicznych o umiarkowanej wiarygodności – tzn. małymi badaniami RCT, poprawnie zaprojektowanymi badaniami obserwacyjnymi). W przypadku terapii tianeptyny u osób powyżej 70. roku życia należy zmniejszyć początkową dawkę do 2/3 dawki stosowanej u pacjentów, którzy tego wieku nie osiągnęli. Należy jednocześnie dążyć do stosowania dawek zalecanych przez Charakterystykę Produktu Leczniczego w celu osiągnięcia zadowalających rezultatów klinicznych.	Nie sprecyzowano*
------------------------	---------------------------------	---------	-------------------	--	-------------------

*Zalecenia i wytyczne praktyki klinicznej

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do analizy efektywności klinicznej. AW-24

Badanie	Okres obserwacji (tygodnie)	Podwójne zaślepienie	Randomizacja	N	Interwencja badania	Interwencja kontrolna	Ocena w skali Jadad (pkt.)	Klasyfikacja AOTM
Alby 1993 ³⁶	Ok.12 (90 dni)	tak	tak	206	TIA 37,5 mg/d w 3 dawkach podzielonych (n=102)	FLU pojedyncza dawka rano + placebo w południe i wieczorem (n=104)20mg/d	3	IIA
Guelfi 1999 ³⁷	12	tak	tak	237	TIA 37,5 mg/d u	FLU 20 mg/d (n=122)	3	IIA

³⁵ Haute Autorité de Santé. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES « Prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte» Avril 2007

³⁶ Alby JM, et al. Efficacy of tianeptine (Stablon) for the treatment of major depression and dysthymia with somatic complaints. A comparative study versus fluoxetine (Prozac). Annales de Psychiatrie 1993;8(2):136-144.

³⁷ Guelfi J, et al. Study of the efficacy of fluoxetine versus tianeptine in the treatment of elderly depressed patients, followed in general practice. Encephale 1999;25(3):265-270.

					pacjentów pomiędzy 65. a 69. rokiem życia; tianeptyna 25 mg/d u pacjentów w co najmniej 70. roku życia (n=115)			
Lepine 2001 ³⁸	6	tak	tak	327	TIA 37,5 mg/d (n=162)	PAR 20 mg/d (n=165)	3 punkty	IIA
Loo 1999 ^{39, 40}	6	tak	tak	387	TIA 37,5 mg/d w 3 dawkach podzielonych (n=191)	FLU 20 mg/d (n=196)	3 punkty	IIA
Muck-Seler 2002 ⁴¹	36	Otwarte, bez zaślepienia	tak	36	TIA 37,5 mg/d w 3 dawkach podzielonych (n=21)	PAR 20 mg/d (n=15)	2 punkty	IIA
Nickel 2003 ⁴²	6	tak	tak	44	TIA 37,5-70 mg/d w 3 dawkach podzielonych (n=22)	PAR 20-40 mg/d (n=22)	3 punkty	IIA
Novotny 2002 ⁴³	6	tak	tak	190	TIA 37,5 mg/d	FLU 20 mg/d	3 punkty	IIA

³⁸ Lepine J, et al. Tianeptine and paroxetine in major depressive disorder, with a special focus on the anxious component in depression: An international, 6-week double-blind study. *Human Psychopharmacology* 2001;16(3):219-227.

³⁹ Loo H, et al. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *J Affect Disord* 1999; 56(2-3):109-118.

⁴⁰ Loo H, et al. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *Human Psychopharmacology* 2001;16(SUPPL. 1):S31-S38.

⁴¹ Muck-Seler D, et al. The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(7-8):1235-1243.

⁴² Nickel T, et al. Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003;23(2):155-168.

⁴³ Novotny V, Faltus F. Tianeptine and fluoxetine in major depression: a 6-week randomised double-blind study. *Hum Psychopharmacol* 2002;17(6): 299-303.

					w 3 dawkach podzielonych (n=94)	pojedyncza dawka rano + placebo w południe i wieczorem (n=96)		
Szadoczky 2002⁴⁴	6	tak	tak	212	TIA 37,5 mg/d (n=103)	SER 50 mg/d (n=109)	3 punkty	IIA
Uzbekov 2006⁴⁵	4	Otwarte, bez zaślepienia	tak	61	TIA 37,5 mg/d (n=31)	SER 50 mg/d (n=30)	2 punkty	IIA
Waintraub 2002⁴⁶	Ok. 12 (3 mies.)	tak	tak	277	TIA 37,5 mg/d w 3 dawkach podzielonych (n=22)	PAR 20 mg/d (n=22)	3 punkty	IIA

⁴⁴ Szadoczky E, Furedi J. Efficacy and acceptability of tianeptine and sertraline in the acute treatment phase of depression. *Encephale* 2002; 28(4):343-349.

⁴⁵ Uzbekov M, et al. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action. *Human Psychopharmacology* 2006;21(2):109-115.

⁴⁶ Waintraub L, Septien L, Azoulay P. Efficacy and safety of tianeptine in major depression: evidence from a 3-month controlled clinical trial versus paroxetine. *CNS Drugs* 2002;16(1):65-75.

Wyniki analizy efektywności klinicznej

- **Ocena skuteczności tianeptyny względem fluoksetyny**

Wyniki oparto na 4 badaniach: Alby 1993, Guelfi 1999, Loo 1999 oraz Novotny 2002.

We wszystkich badaniach oceniano skuteczność w populacji pacjentów dorosłych z depresją lub dużą depresją (również w chorobie dwubiegunowej), w badaniu Guelfi 1999 oceniono pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia, a w badaniu Alby 1993 oceniono również wyniki dla subpopulacji pacjentów z dużą depresją i dystymią.

Tabela 16. Ocena skuteczności tianeptyny względem fluoksetyny.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	TIA	FLU	RB (95% CI)	p	NNT** (95% CI)
			N / n (%)	N / n (%)			
Odpowiedź na leczenie wg skali MADRS	Wynik metaanalizy	6-12	386/231 (60)	403/242 (60)	1,00 (0,89; 1,12)	0,95	nd
Remisja wg skali MADRS	Guelfi 1999	12	112/31 (28)	118/57 (48)	0,57 (0,40; 0,82)*	0,002	-48 (-12,4;-3,1)

*RD (95%CI) = 0,21 (0,33; -0,08); p = 0,001

** - oszacowania własne z wykorzystaniem kalkulatora Center for Evidence Based Medicine (CEBM) w Oxfordzie.

Tabela 17. Ocena skuteczności tianeptyny względem fluoksetyny.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	TIA		FLU		MD (95%CI)	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Nasilenie objawów depresji wg skali MADRS	Guelfi 1999	12	112	15 (8,8)	118	12 (7,5)	3,10 (0,98; 5,22)	0,011
	Loo 1999	6	187	16 (10,9)	194	16 (11,2)	-0,08 (-2,29; 2,13)	0,944
	Novotny 2002	6	87	10 (8,4)	91	12 (8,9)	1,80 (-4,34; 0,74)	0,17
	Wynik metaanalizy	6-12	386	bd	403	bd	0,68 (-0,63; 1,99)	bd
Nasilenie objawów choroby wg skali HARD	Alby 1993 – dane bez podziału na subpopulacje	12 (90 dni)	96	21 (nd)	100	21 (nd)	0,60 (0,32; 0,88)⁴⁷	<0,0001
	Alby 1993 – pacjenci z dużą depresją	12 (90 dni)	46	11 (0,9)	48	10 (1,5)	-	0,05
	Alby 1993 – pacjenci z dystymią	12 (90 dni)	24	8 (1,1)	27	9 (1,1)	-	0,004
	Alby 1993 – subpopulacja 119 pacjentów	12 (90 dni)	58	10 (0,9)	61	9 (0,9)	-	0,0003

⁴⁷ grupy różniły się nasileniem objawów wg skali HARD w momencie kwalifikacji pacjentów do badania (MD = 0,60; 95%CI: 0,40; 0,80; p < 0,00001)

Nasilenie objawów choroby wg skali FARD	Alby 1993 – dane bez podziału na subpopulacje	12 (90 dni)	96	21 (nd)	100	22 (nd)	1,40 (1,09; 1,71)⁴⁸	<0,00001
	Alby 1993 – pacjenci z dużą depresją	12 (90 dni)	46	14 (1,3)	48	13 (1,3)	-	0,0002
	Alby 1993 – pacjenci z dystymią	12 (90 dni)	24	11 (1,4)	26	11 (1,4)	-	0,61
	Alby 1993 – subpopulacja 119 pacjentów	12 (90 dni)	58	13 (1,0)	61	12 (1,1)	-	<0,00001
Nasilenie objawów choroby wg skali CGI-S	Loo 1999	6	187	3 (1,4)	194	3 (1,4)	0,04 (-0,25; 0,33)	>0,05
	Novotny 2002	6	87	2 (bd)	91	2 (bd)	0,30 (bd)	0,03
Poprawa objawów choroby wg skali CGI-I	Wynik metaanalizy	6-12	274	-	285	-	-0,05 (-0,24; 0,14) ⁴⁹	0,59
	Guelfi 1999	12	-	-	-	-	Przewaga fluoksetyny	0,01
Nasilenie objawów choroby wg skali CGI-C	Loo 1999	6	187	3 (1,2)	194	3 (1,3)	0,04 (-0,21; 0,29)	0,72
Nasilenie objawów depresji wg skali GDS	Guelfi 1999	12	-	14 (bd)	-	12 (bd)	ok. 2	0,004
Nasilenie objawów lękowych wg skali COVI	Novotny 2002	6	87	4 (1,5)	91	5 (1,9)	-0,40 (-0,90; 0,10)	0,12

W badaniu klinicznym Guelfi 1999 zaobserwowano statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami w nasileniu objawów depresji wg skali MADRS na korzyść fluoksetyny (MD = 3,10; 95%CI: 0,98; 5,22; p = 0,011).

Wykazano również statystycznie istotną różnicę w odsetku pacjentów z remisją choroby wg skali MADRS na korzyść fluoksetyny w porównaniu do tianeptyny (28,1% vs 48,4%, p = 0,002). W przypadku leczenia tianeptyną szansa na osiągnięcie remisji choroby jest o 43% niższa w porównaniu do leczenia fluoksetyną (RR = 0,57; 95%CI: 0,40; 0,82; p = 0,002). Wśród leczonych tianeptyną o 21% mniej pacjentów uzyskało remisję choroby w porównaniu z pacjentami przyjmującymi fluoksetynę (RD = -0,21; 95%CI: -0,33; -0,08; p = 0,0010).

⁴⁸ grupy różniły się nasileniem objawów wg skali HARD w momencie kwalifikacji pacjentów do badania (MD = 0,50; 95%CI: 0,33; 0,67; p < 0,00001)

⁴⁹ WMD

Nasilenie objawów choroby wg skali HARD było statystycznie istotnie większe u pacjentów leczonych tianeptyną (MD = 0,50; 95%CI: 0,32; 0,88; $p < 0,0001$), jednakże różnica ta występowała pomiędzy grupami w momencie kwalifikacji do badania (MD = 0,60; 95%CI: 0,40; 0,80; $p < 0,00001$). Analogiczne wyniki otrzymano dla skali FARD, gdzie pacjenci leczeni tianeptyną po zakończeniu badania charakteryzowali się statystycznie istotnie większym nasileniem objawów choroby wg skali FARD (MD = 1,40; 0,60; 95%CI: 0,40; 0,95%CI: 1,09; 1,71; $p < 0,00001$), jednakże różnica ta występowała pomiędzy grupami w momencie kwalifikacji do badania (MD = 0,50; 95%CI: 0,33; 0,67; $p < 0,00001$).

Statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść tianeptyny dla nasilenia objawów choroby wg skali CGI-S zaobserwowano w badaniu Novotny 2002 (MD = 0,3; $p = 0,03$), natomiast dla poprawy objawów choroby wg skali CGI-I zaobserwowano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść fluoksetyny (Guelfi 1999, dane liczbowe niedostępne).

Zaobserwowano również statystycznie istotne różnice w nasileniu objawów depresji wg skali GDS na korzyść fluoksetyny.

W dwóch badaniach oceniano również skuteczność terapii w opinii lekarza oraz skuteczność terapii w opinii pacjenta. W badaniu Alby 1993 różnice dla tianeptyny i fluoksetyny były nieistotne statystycznie, natomiast w badaniu Loo 1999 wyniki dla tianeptyny i fluoksetyny były porównywalne. AW-24

- **Ocena skuteczności tianeptyny względem paroksetyny**

Wyniki oparto na 4 badaniach: Lepine 2001, Muck-Seler 2002, Nickel 2003 i Waintraub 2002. We wszystkich badaniach oceniano skuteczność w populacji pacjentów dorosłych z depresją lub dużą depresją (również w chorobie dwubiegunowej), w badaniu Muck-Seler 2002 oceniono tylko dorosłe kobiety.

Tabela 18. Ocena skuteczności tianeptyny względem paroksetyny.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tygodnie)	TIA	PAR	RR (95% CI)	p
			N / n (%)	N / n (%)		
Odpowiedź na leczenie wg skali MADRS	Wynik metaanalizy	6-12	291/198 (68)	294/198 (67)	1,02 (0,81; 1,27)	0,89
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D	Wynik metaanalizy	4-12	330/213 (64)	329/210 (64)	1,02 (0,91; 1,14)	0,77
Remisja choroby wg skali HAM-D	Nickel 2003	6	22/6 (27)	22/8 (36)	0,75 (0,31; 1,80)	0,52

Tabela 19. Ocena skuteczności tianeptyny względem paroksetyny.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tygodnie)	TIA		PAR		MD/WMD (95%CI)	p
			N	Średnia	N	Średnia		
Nasilenie objawów depresji wg skali MADRS	Wynik metaanalizy	4-12	319	-	310	-	WMD= 0,09 (-1,49; 1,67)	0,91
Nasilenie objawów depresji wg skali HAM-D	Wynik metaanalizy	4-12	424	-	413	-	WMD= 1,18 (-1,37; 3,73)	0,36

Nasilenie objawów choroby wg skali CGI-S	Wynik metaanalizy	6-12	157	-	157	-	WMD= -0,09 (-0,43; 0,25)	0,60
Poprawa objawów choroby wg skali CGI-I	Wynik metaanalizy	6-12	157	-	157	-	WMD= -0,01 (-0,25; 0,23)	0,92
Nasilenie objawów depresji wg skali BDI	Nickel 2003	6	22	7	22	11	MD= 1,70 (-5,54; 8,94)	0,65
Nasilenie objawów lęku wg skali HAM-A	Lepine 2001	6	157	13	160	13	MD= 0,20 (-1,67; 2,07)	0,83
Nasilenie objawów lękowych wg skali BAS	Lepine 2001	6	157	10	160	10	MD=-0,40 (-1,91; 1,11)	0,60

Nie wykazano żadnych statystycznie istotnych różnic pomiędzy tianeptyną a paroksetyną w odniesieniu do następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie wg skali MADRS, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D, remisja choroby wg skali HAM-D, nasilenie objawów depresji wg skal MADRS, HAM-D, CGI-S, CGI-I i BDI oraz nasilenie objawów lękowych wg skali HAM-A i BAS.

Ponadto nie wykazano różnic pomiędzy tianeptyną i paroksetyną w czasie do uzyskania odpowiedzi na leczenie wg skali MADRS (55,6 dnia vs 51,4 dnia, $p = 0,30$).

W badaniu Nickel 2003 dokonano także oceny funkcji neuropsychologicznych, jednakże ze względu na się statystycznie istotnie różne wyniki między grupami w chwili przystąpienia badania interpretacja otrzymanych wyników jest utrudniona. AW-24

- Ocena skuteczności tianeptyny względem sertraliny**

Wyniki oparto na 2 badaniach: Szadoczky 2002 i Uzbekov 2006. W badaniu Szadoczky 2002 oceniano skuteczność w populacji pacjentów dorosłych z dużą depresją, a w badaniu Uzbekov 2006 – z umiarkowaną depresją lub dystymią.

Tabela 20. Ocena skuteczności tianeptyny względem sertraliny.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tygodnie)	TIA	SER	RR (95% CI)	p
			N / n (%)	N / n (%)		
Odpowiedź na leczenie wg skali MADRS	Szadoczky 2002	6	103/68 (66)	109/73 (67)	0,99 (0,81; 1,19)	0,88
Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D	Uzbekov 2006	4	31/23 (74)	30/23 (77)	0,97 (0,73; 1,29)	0,82
Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I	Szadoczky 2002	6	103/79 (77)	109/82 (75)	1,02 (0,88; 1,19)	0,80
Znacząca poprawa wg skali CGI-C	Szadoczky 2002	6	103/58 (56)	109/57 (52)	1,08 (0,84; 1,38)	0,56

Doraźna terapia lekami przeciwlękowymi	Szadoczky 2002	6	103/73 (71)	109/79 (72)	0,98 (0,83; 1,16)	0,80
--	----------------	---	-------------	-------------	-------------------	------

Tabela 21. Ocena skuteczności tianeptyny względem sertraliny.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tygodnie)	TIA		SER		MD (95%CI)	P
			N	Średnia	N	Średnia		
Nasilenie objawów depresji wg skali MADRS	Szadoczky 2002	6	103	19	109	18	-1,00 (-3,71; 1,71)	0,47
Nasilenie objawów depresji wg skali HAM-D	Uzbekov 2006	4	31	4	30	5	-	-
Nasilenie objawów choroby wg skali CGI-S	Szadoczky 2002	6	103	3	109	3	0,10 (-0,09; 0,29)	0,30
Nasilenie objawów lęku wg skali HAM-A	Uzbekov 2006 – aspekty psychiczne	4	31	3	30	3	-	-
	Uzbekov 2006 – aspekty somatyczne	4	31	3	30	2	-	-
Nasilenie objawów lękowych wg skali COVI	Szadoczky 2002	6	103	4	109	4	-0,20 (-0,86; 0,46)	0,55

Nie wykazano żadnych statystycznie istotnych różnic pomiędzy tianeptyną a sertralina w odniesieniu do następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie wg skali MADRS, HAM-D, CGI-I oraz CGI-C, znacząca poprawa wg skali CGI-C, doraźna terapia lekami przeciwlękowymi, nasilenie objawów depresji wg skali MADRS, HAM-D i CGI-S, nasilenie objawów lęku wg skali HAM-A (aspekty psychiczne i somatyczne) i COVI.

Wykazano, że pomiędzy 25. a 30. dniem terapii wystąpił największy wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (40%) dla tianeptyny i sertraliny, a pomiędzy 10. a 15. dniem obserwacji 20% pacjentów w obu grupach uzyskało odpowiedź na leczenie (Szadoczky 2002).AW-24

• Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeszukania bazy danych Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews) oraz bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz odnaleziono 7 przeglądów systematycznych, w których skuteczność i bezpieczeństwo tianeptyny były porównywane ze skutecznością i bezpieczeństwem sertraliny, fluoksetyny i paroksetyny.

W badaniu Cipriani 2005/2009 (4 badania kliniczne), Cipriani 2008/2010 (1 badanie RCT) nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w skuteczności lub bezpieczeństwie pomiędzy tianeptyną a fluoksetyną w leczeniu ostrej depresji, zgodnie z Kasper 2002 (5 badań RCT) tianeptyna jest co najmniej tak samo skuteczna fluoksetyną, paroksetyną i sertralina.

Zgodnie z zaleceniami CIMP 2007 skuteczność tianeptyny wydaje się porównywalna ze skutecznością leków z grupy SSRI; tylko w jednym badaniu RCT pokazano przewagę fluoksetyny u chorych w podeszłym wieku. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w skuteczności tianeptyny w porównaniu do amitryptyliny i mianseryny. Tianeptyna nie ma działania antycholinergicznego i nie powoduje ciężkich działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Chorzy ze schorzeniami współistniejącymi – chorobą Parkinsona i chorobami układu krążenia mogą nawet odnieść korzyści zdrowotne z jej stosowania. Profil bezpieczeństwa w porównaniu z lekami z grupy SSRI korzystny dla tianeptyny (szczególnie w porównaniu do paroksetyny). Nie wykazano znaczących różnic w porównaniu do fluoksetyny.

Zgodnie z HAS 2007 skuteczność tianeptyny w zapobieganiu nawrotom depresji względem placebo jest udowodniona (małe badania RCT, poprawnie zaprojektowane badania obserwacyjne). Podano również zalecenia dotyczące stosowania tianeptyny u osób powyżej 70 roku życia (należy zmniejszyć początkową dawkę do 2/3 dawki stosowanej u pacjentów, którzy tego wieku nie osiągnęli). AW-24

7.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

Informacje odnalezione przez analityków

W procesie wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą (Levkovitz, 2011) oraz trzy badania RCT (Costa 1997, Kamoun 1994, Dalery 1997) porównujące skuteczność tianeptyny i placebo. Badania RCT nie spełniały kryteriów włączenia do analizy podmiotu odpowiedzialnego ze względu na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tianeptyny do placebo.

Lekovitz 2011⁵⁰

Przegląd miał na celu określenie efektywności klinicznej następujących leków antydepresyjnych: amitryptyliny, nortryptyliny, imipraminy, dezypraminy, klomipraminy, trimipraminy, protrypyliny, dothiepinu, doksepinu, lofepraminy, amoksapiny, maprotiliny, amineptyny, nomifensiny, bupropionu, fenzeliny, tranilcypraminy, izokarboksazydu, moklobemidu, brofarominy, fluoksetyny, sertraliny, paroksetyny, citalopramu, escitalopramu, fluwoksaminy, zimelidiny, tianeptyny, ritanserinu, trazodonu, nefazodonu, agomelatyny, wenlafaksyny, deswenlafaksyny, duloksetyny, milnacipranu, reboksetyny, mirtazapiny oraz mianseryny, zarejestrowanych przez agencje do spraw leków w USA, Kanadzie oraz w Unii Europejskiej w leczeniu dużej depresji i dystymii, w porównaniu z placebo. Do przeglądu włączono badania typu RCT, z podwójnym zaślepieniem, porównujące leki antydepresyjne z placebo w monoterapii osób dorosłych w leczeniu dużej depresji i dystymii (zgodnie z DSM-III; DSM-III- wersja zaktualizowana; DSM-IV; kryteriami diagnostycznymi Feighner'a) o minimalnym czasie trwania badania - 4 tygodnie, uwzględniające wyłącznie doustną postać leku, prezentujące dane nie publikowane wcześniej, badania, które nie skupiały się na leczeniu depresji opornej, zaburzenia dwubiegunowego, depresji z cechami psychotycznymi, depresji małej oraz poporodowej oraz badania, w których używano skale: HAM-A, MADRS oraz CGI-I. Ostateczny wybór był dokonywany na drodze konsensusu pomiędzy autorami przeglądu. Przeszukano bazy PubMed/MEDLINE. Wyżej wymienione kryteria włączenia spełniły 194 badania, z których 177 dotyczyło leczenia dużej depresji, a 17 – dystymii. Przeprowadzono: analizę wariancji dla różnicy w odpowiedzi na leczenie, metaanalizę dla obliczenia względnego ryzyka dla porównania odpowiedzi na leczenie dużej depresji i dystymii lekami i placebo. Skuteczność leczenia określono na podstawie odpowiedzi na leczenie jako poprawa powyżej 50% w skali HAM-A i MADRS lub uzyskanie punktacji <3 w skali CGI-I. Stwierdzono, że terapia lekami przeciwdepresyjnymi jest statystycznie bardziej skuteczna niż terapia placebo w leczeniu dystymii (RR = 1,75; 95% CI: 1,49; 2,04; p<0,0001), a odpowiedź na leczenie w przypadku placebo w leczeniu dystymii była statystycznie niższa niż w leczeniu dużej depresji (odpowiednio 29,9% vs 37,9%; p = 0,042). Skuteczność leków antydepresyjnych była istotnie statystycznie wyższa niż

skuteczność placebo tak samo w leczeniu dystymii (odpowiednio 52,4% vs 29,9%; $p < 0,001$) jak i dużej depresji (54,3% vs 37,9%; $p = 0,007$). Stwierdzono również statystycznie istotną różnicę w przypadku odpowiedzi na leczenie na korzyść leków antydepresyjnych w porównaniu z placebo w leczeniu dużej depresji i dystymii (współczynnik $-0,113$; $p = 0,007$).

Costa 1997⁴⁷

Skuteczność i bezpieczeństwo tianeptyny były porównywane do placebo w wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, równoległym badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym wśród pacjentów z dużą depresją, zaburzeniami dwubiegunowymi oraz depresją z lub bez melancholii, bez zaburzeń psychiatrycznych według DSM-III-R, z całkowitym wynikiem w skali MADRS wynoszącym co najmniej 25 punktów (ocena w skali Jadad: 3 punkty). Po tygodniu przyjmowania placebo 126 pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup terapeutycznych: do leczenia przez 42 dni tianeptyną (25-50 mg/dzień) lub placebo. Skuteczność terapii oceniano w skalach: MADRS, CGI, HAM-A, Zung Depression Self Rating Scale oraz VAS (ang. Visual Analogue Scale). Lepszą skuteczność uzyskano dla tianeptyny oraz potwierdzono ją przez analizę kowariancji jako ostateczny wynik w punktach w skali MADRS (analiza ITT) u pacjentów leczonych minimum 14 dni (TIA 21,7 +/- 12,3 vs PLC 16,2 +/- 12,3; $p = 0,015$) oraz po pełnym leczeniu (TIA 21,9 +/- 12,3 vs PLC 16,4 +/- 12,3; $p = 0,014$), w skali CGI – dla zaawansowania choroby i ogólnej poprawy (dla analizy ITT: TIA $p = 0,015$ vs PLC $p = 0,042$; po 14 dniach leczenia: TIA $p = 0,012$ vs PLC $p = 0,042$). Różnice dla wyników w skali HAM-A i Zung Depression Self Rating Scale były nieistotne statystycznie.

Dalery 1997⁴⁹

Celem badania była ocena skuteczności tianeptyny w porównaniu do placebo w leczeniu długofalowym nawracającej depresji (ocena w skali Jadad: 4 punkty). Do badania włączono 286 pacjentów, którzy spełniali kryteria DSM-III-R dla wielkiej depresji, z wynikami w skali HAM-A (21 pozycji) ≥ 17 oraz z historią przynajmniej jednego epizodu wielkiej depresji w ciągu 5 lat. Pacjenci przyjmowali tianeptynę przez 6 tygodni. 185 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie 42 dnia (analiza ITT) zostali losowo przypisani do grup: tianeptyna 37,5 mg/dzień ($n=111$) lub placebo ($n=74$), okres obserwacji wynosił 18 miesięcy. Spośród 185 pacjentów u 173 (analiza PP) odpowiedziało na leczenie w dobrym stopniu (redukcja punktacji w skali HAM-A o co najmniej 50%, ogólna ocena w skali HAM-A poniżej 15 punktów oraz badanie lekarskie). Obie grupy były porównywalne przy ocenie większości zmiennych. Wyjątek stanowiła ocena stopnia zaawansowania depresji, który był znamienne wyższy w grupie pacjentów losowo przypisanych do grupy z tianeptyną w porównaniu z placebo: $p=0,018$. Nawroty epizodów depresyjnych zdefiniowano jako wynik ≥ 15 punktów w skali HDRS i/lub w skali CGI ≥ 4 , nawroty depresji potwierdzano w badaniu lekarskim. Pacjentów badano w 63 dniu oraz w trzecim, szóstym, dziewiątym, dwunastym, piętnastym i osiemnastym miesiącu.

Pomiędzy 42 dniem i 18 miesiącem leczenia (analiza ITT), częstość nawrotów depresji (ang. *relapse* – nawrót dużego epizodu w ciągu 6 miesięcy po remisji lub odpowiedzi na leczenie; ang. *recurrence* – kolejny epizod depresji po 6 miesiącach od poprzedniego⁷⁰) była statystycznie istotnie większa w grupie przyjmującej placebo (36%) w porównaniu z grupą tianeptyny (16%) ($p=0,002$). Porównanie stosunku nawrotów również wykazało statystyczną różnicę na korzyść tianeptyny ($p < 0,001$). Stosunek liczby pacjentów bez nawrotów w porównywanych grupach terapeutycznych po 18 miesiącach leczenia obserwacji był statystycznie nieistotny ($p=0,067$), różnica była natomiast statystycznie znamienna, na korzyść tianeptyny, w przypadku analizy PP ($p=0,036$). Nawroty depresji były 2 do 3 razy mniej częste u pacjentów przyjmujących tianeptynę niż placebo.

Kamoun 1994⁴⁸

Celem badania była ocena skuteczności działania antydepresyjnego tianeptyny w porównaniu do placebo oraz imipraminy. W badaniu wzięło udział 186 pacjentów z wielką depresją, pojedynczym epizodem depresji (24,6%), nawracającą wielką depresją (66,8%) lub zaburzeniem dwubiegunowym (depresja) (8,6%). Przeprowadzono analizę ITT (placebo $n=59$; tianeptyna $n=63$; imipramina $n=64$); 171 pacjentów leczono przez minimum 14 dni, a 129 pacjentów ukończyło badanie (ocena w skali Jadad: 1 punkt). Końcowe wyniki, jakie uzyskali pacjenci w analizie ITT w

skali MADRS wyniosły: 22,3, 17,3, 18,4 punktów odpowiednio dla placebo, tianeptyny i imipraminy ($p = 0,056$). Pacjenci leczeni minimum 14 dni uzyskali wyniki: 21,3, 15,5, 17,0 punktów odpowiednio dla placebo, tianeptyny i imipraminy ($p = 0,019$) z wynikami istotnymi statystycznie dla porównań tianeptyny i placebo ($p < 0,05$) oraz imipraminy i placebo ($p < 0,05$). Pacjenci leczeni przez 42 dni uzyskali wyniki: 16,1, 11,8, 14,3 odpowiednio dla placebo, tianeptyny i imipraminy ($p = 0,036$). Odpowiedź na leczenie, definiowaną jako $\geq 50\%$ zmniejszenie w początkowych wynikach skali MADRS, uzyskano wśród 32,3 % osób z grupy placebo, 55,6% pacjentów leczonych tianeptyną i 48,4% osób z grupy imipraminy. Częstość odpowiedzi na leczenie była znamienne większa w grupie tianeptyny w porównaniu z placebo ($p = 0,009$), nie odnotowano natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy tianeptyną a imipraminą ($p = 0,067$). Podobne wyniki uzyskano przy ocenie skuteczności w skali CGI.

7.1.3.2. Bezpieczeństwo

7.1.3.2.1. Informacje z raportu

Nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa stosowania tianeptyny w raportach Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). AW-24

- **Ocena bezpieczeństwa tianeptyny względem fluoksetyny**

Wyniki oparto na badaniach: Guelfi 1999, Loo 1999, Alby 1993 i Novotny 2002. Metaanaliza wyników badań porównujących bezpieczeństwo tianeptyny i fluoksetyny wskazała na statystycznie istotną różnicę w odsetku pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi na korzyść tianeptyny (RR = 0,83; 95%CI: 0,70; 0,99; $p = 0,04$). Odsetek pacjentów wycofanych z badania ze względu na zdarzenia niepożądane był statystycznie istotnie wyższy w grupie leczonych fluoksetyną w porównaniu z grupą poddanych terapii tianeptyną. W grupie z tianeptyną ryzyko względne wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego było o 68% niższe w porównaniu z grupą leczonych fluoksetyną (RR = 0,32; 95%CI: 0,13; 0,78; $p = 0,01$; RD = -0,08 (95%CI: -0,14; -0,02; $p = 0,007$; NNH = 13).

Różnice w ogólnej ocenie bezpieczeństwa tianeptyny względem fluoksetyny przez lekarza oraz pacjenta w skali 4-stopniowej były nieistotne statystycznie, żaden z lekarzy nie ocenił leków jako negatywne lub mierne, żaden z pacjentów nie ocenił leków jako mierne.

Nie wykazano żadnych statystycznie istotnych różnic pomiędzy tianeptyną a fluoksetyną w odniesieniu do następujących punktów końcowych (również działań niepożądanych określonych jako związanych z leczeniem): liczba pacjentów, którzy zgłosili przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane, liczba pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane skutkujące hospitalizacją lub jej przedłużeniem, liczba pacjentów, którzy zgłosili przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane, liczba pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, liczba pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, zgon, częstość występowania prób samobójczych i planów samobójczych, nudności, wymioty, ból głowy, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, bezsenność/trudności w zasypianiu, drgawki, zaparcia, duszność, nadmierna potliwość, napięcie, drażliwość, pobudzenie, niepokój, obniżenie popędu płciowego, osłabienie, senność, wysypka, zaburzenia układu trawiennego (wzdęcia, biegunka, zgaga, ból żołądka, bulimia, utrata apetytu), złe samopoczucie, zwiększenia masy ciała, artralgia, ból stawów, parestezje, pogorszenie depresji, świąd, upadek, zaburzenia koncentracji, zaburzenia widzenia, zastój moczu, zmiany odczuwania smaku, zwiększona wrażliwość na zapachy.

Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa tianeptyny względem fluoksetyny

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	TIA	FLU	RR (95% CI)	p	NNH (95% CI)
			N / n (%)	N / n (%)			
Ogółem							

Zdarzenia niepożądane $n \geq 1$	Wyniki metaanalizy	6-12	199/88 (44)	209/111 (53)	0,83 (0,70;0,99) ⁵⁰	0,04 wg kalkulatora CEMB 0,089	nd
Poważne zdarzenie niepożądane $n \geq 1$	Guelfi 1999	12	112/8 (7)	118/11 (9)	0,77 (0,32; 1,83)	0,55	nd
Poważne zdarzenia niepożądane skutkujące hospitalizacją lub jej przedłużeniem	Guelfi 1999	12	112/7 (6)	118/7 (6)	1,05 (0,38; 2,91)	0,92	nd
Ciężkie zdarzenie niepożądane $n \geq 1$	Guelfi 1999	12	187/9 (5)	194/8 (4)	1,17 (0,46; 2,96)	0,74	nd
	Loo 1999	6	146/112 (77) ⁱ	147/118 (80) ⁱ	-	-	nd
Wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane	Lepine 2001	6	157/6 (4)	160/19 (12)	0,32 (0,13;0,78) ⁵¹	0,01	-12,4 (-47,4;-7,0)
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem $n \geq 1$	Alby 1993	12 (90 dni)	102/5 (5)	104/7 (7)	0,73 (0,24; 2,22)	0,58	nd
Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem $n \geq 1$	Lepine 2001	6	162/2 (1)	165/7 (4)	0,29 (0,06; 1,38)	1,12	nd
Zgon ⁵²	Guelfi 1999	12	112/1 (1)	118/3 (2)	0,35 (0,04; 3,33)	0,36	nd
Próby samobójcze i plany samobójcze	Loo 1999 – próby samobójcze	6	187/3 (2)	194/3 (1)	1,04 (0,21; 5,08)	>0,05	nd
	Loo 1999 – plany samobójcze	6	187/0 (0)	194/1 (0)	0,35 (0,01; 8,43)	>0,05	nd
Poszczególne działania niepożądane							
Nudności	Wyniki metaanalizy	6-12	189/7 (4)	195/15 (8)	0,48 (0,20; 1,15) ⁵³	>0,05	nd
Wymioty	Novotny 2002	6	87/0 (0)	91/2 (2)	0,21 (0,01; 4,29)	>0,05	nd
Nudności i wymioty	Guelfi 1999	12	112/6 (5)	118/13 (11)	0,49 (0,19; 1,24)	>0,05	nd
Ból głowy	Wyniki	6-12	189/7 (4)	195/2 (1)	3,09	0,12	nd

⁵⁰ RD= -0,09 (-0,17; -0,01); brak możliwości ustalenia NNH ze względu na zróżnicowaną długość okresu obserwacji badań

⁵¹ RD= -0,08 (-0,14; -0,02); p= 0,007; NNH= 13

⁵² Poważne zdarzenie niepożądane

⁵³ RD= -0,04 (-0,09; 0,01)

	metaanalizy				(0,75; 12,73)		
Zawroty głowy	Alby 1993	12 (90 dni)	102/2 (2)	104/2 (2)	1,02 (0,15; 7,10)	>0,05	nd
Suchość w jamie ustnej	Wyniki metaanalizy	6-12	189/16 (8)	195/12 (6)	1,37 (0,67; 2,80)	>0,05	nd
Bezsennosc/trudności w zasypianiu	Alby 1993	12 (90 dni)	102/1 (1)	104/1 (1)	1,02 (0,06; 16,08)	>0,05	nd
Drgawki	Alby 1993	12 (90 dni)	102/0 (0)	104/7 (7)	0,07 (0,00; 1,17)	>0,05	nd
	Novotny 2002	6	87/2 (2)	91/0 (0)	5,23 (0,25; 107,35)	>0,05	nd
Zaparcia	Alby 1993	12 (90 dni)	102/12 (12)	104/9 (9)	1,36 (0,60; 3,09)	>0,05	nd
Duszność ⁵⁴	Alby 1993	12 (90 dni)	102/1 (1)	104/3 (3)	0,34 (0,04; 3,21)	>0,05	nd
Nadmierna potliwość	Alby 1993	12 (90 dni)	102/0 (0)	104/2 (2)	0,20 (0,01; 4,20)	>0,05	nd
Napięcie, drażliwość, pobudzenie, niepokój	Alby 1993	12 (90 dni)	102/5 (5)	104/3 (3)	1,70 (0,42; 6,93)	>0,05	nd
	Loo 1999 ^{55*}	6	187/0 (0)	194/1 (0)	0,35 (0,01; 8,43)	>0,05	nd
Obniżenie popędu płciowego	Alby 1993	12 (90 dni)	102/0 (0)	104/2 (2)	0,20 (0,01; 4,20)	>0,05	nd
Oslabienie ⁵⁶	Alby 1993	12 (90 dni)	102/5 (5)	104/5 (5)	1,02 (0,30; 3,42)	>0,05	nd
Senność**	Novotny 2002	6	87/0 (0)	91/1 (1)	0,35 (0,01; 8,44)	>0,05	nd
Wysypka	Loo 1999*	6	187/0 (0)	194/2 (0)	0,35 (0,01; 8,43)	>0,05	nd
Zaburzenia układu trawiennego (wzdęcia, biegunka, zgaga, ból żołądka, bulimia, utrata apetytu)	Wynik metaanalizy	6-12	189/6 (3)	195/15 (8)	0,45 (0,17; 1,15)	>0,05	nd
Złe samopoczucie*	Loo 1999	6	187/1 (0)	194/0 (0)	3,11 (0,13; 75,91)	0,49	nd
Zwiększenie masy ciała*	Loo 1999	6	187/1 (0)	194/0 (0)	3,11 (0,13; 75,91)	0,49	nd
Artralgia*	Loo 1999	6	187/1 (0)	194/0 (0)	3,11 (0,13; 75,91)	0,49	nd
Ból stawów	Guelfi 1999	12	112/13 (11)	118/6 (5)	2,28 (0,90; 5,80)	>0,05	nd

⁵⁴ Opisane jako duszność i kołatanie serca

⁵⁵ Niepokój

⁵⁶ Uspokojenie/oslabienie

Parestezje	Alby 1993	12 (90 dni)	102/1 (1)	104/1 (1)	1,02 (0,06; 16,08)	>0,05	nd
Pogorszenie depresji*	Loo 1999	6	187/3 (2)	194/0 (0)	7,26 (0,38; 139,61)	>0,05	nd
Świąd	Alby 1993	12 (90 dni)	102/0 (0)	104/1 (1)	0,34 (0,01; 8,25)	>0,05	nd
Upadek*	Loo 1999	6	187/0 (0)	194/1 (0)	0,35 (0,01; 8,43)	>0,05	nd
Zaburzenia koncentracji	Alby 1993	12 (90 dni)	102/1 (1)	104/0 (0)	3,06 (0,13; 74,21)	>0,05	nd
Zaburzenia widzenia	Alby 1993	12 (90 dni)	102/1 (1)	104/1 (1)	1,02 (0,06; 16,08)	>0,05	nd
Zastój moczu**	Novotny 2002	6	87/0 (0)	91/1 (1)	0,35 (0,01; 8,44)	>0,05	nd
Zmiany odczuwania smaku, zwiększona wrażliwość na zapachy	Alby 1993	12 (90 dni)	102/2 (2)	104/0 (0)	5,10 (0,25; 104,88)	>0,05	nd

* Ciężkie zdarzenie niepożądane; ** Skutkujące wycofaniem pacjenta z badania; *** - oszacowania własne z wykorzystaniem kalkulatora Center for Evidence Based Medicine (CEBM) w Oxfordzie. ¹ Liczba epizodów

AW-24

• Ocena bezpieczeństwa tianeptyny względem paroksetyny

Wyniki oparto na badaniach: Lepine 2002 i Waintraub 2002. Metaanaliza wyników badań porównujących bezpieczeństwo tianeptyny i paroksetyny wskazała na statystycznie istotnie większe bezpieczeństwo tianeptyny pod względem częstości występowania działań niepożądanych (RR = 0,80; 95%CI: 0,65; 0,98; p = 0,03). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności był statystycznie istotnie niższy w grupie pacjentów leczonych tianeptyną w porównaniu do chorych leczonych paroksetyną (6,8% vs 14,5%; p = 0,02; Lepine 2001). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami dla częstości występowania ciężkich nudności związanych z leczeniem (p>0,05). Częstość występowania nudności związanych z leczeniem była statystycznie istotnie niższa w grupie osób leczonych tianeptyną w porównaniu do osób przyjmujących paroksetynę (2,2% vs 8,6%; p = 0,02). Ryzyko względne wystąpienia nudności związanych z leczeniem tianeptyną jest niższe o 75% w porównaniu z terapią paroksetyną (RR = 0,25; 95%CI: 0,07; 0,88; p = 0,03). Różnica ryzyka bezwzględnego wynosiła 8% (RD = -0,08 (95%CI: -0,14; -0,01; p = 0,02; NNH = 13). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność był statystycznie istotnie niższy u osób leczonych tianeptyną w porównaniu z leczonymi paroksetyną (1,2% vs 6,1%; p = 0,04; Lepine 2001).

Nie wykazano żadnych statystycznie istotnych różnic pomiędzy tianeptyną a paroksetyną w odniesieniu do następujących punktów końcowych (również działań niepożądanych określonych jako związanych z leczeniem): liczba pacjentów, którzy zgłosili przynajmniej jedno poważne/ciężkie zdarzenie niepożądane, liczba pacjentów wycofanych z badania ze względu na zdarzenia niepożądane, częstość występowania prób samobójczych, wymioty, biegunka, ból głowy, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, drgawki, ból brzucha, zaparcia, nadmierna potliwość, obniżenie popędu płciowego, osłabienie, senność, wysypka, złe samopoczucie, zwiększenia masy ciała, ból, bradykardia, czkawka, depersonalizacja, jadłowstręt, lęk, nadpobudliwość/nerwowość, opóźnienie ejakulacji, niewyraźne widzenie, szum w uszach, uderzenia gorąca, uzależnienie od alkoholu, zaburzenia impulsywne, zapalenie migdałków, ziewanie.

Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa tianeptyny względem paroksetyny.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	TIA	PAR	RR (95% CI)	p	NNH (95% CI)
			N / n (%)	N / n (%)			

		cji (tyg.)					
Zdarzenie niepożądane $n \geq 1$	Wynik metaanalizy	6-12	299/97 (32)	304/124 (41)	0,80 (0,65; 0,98) ⁵⁷	0,03	-12 (-152; -6,3)
Poważne zdarzenie niepożądane $n \geq 1$	Waintraub 2002	12	137/6 (4)	139/7 (5)	0,87 (0,42; 1,58)	>0,05	nd
Ciężkie zdarzenie niepożądane $n \geq 1$	Waintraub 2002	12	137/7 (5)	139/10 (7)	0,71 (0,28; 1,81)	>0,05	nd
Wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane	Wynik metaanalizy	6-12	389/32 (8)	407/37 (9)	0,91 (0,58; 1,42)	0,67	nd
Próby samobójcze ⁵⁸	Waintraub 2002	12	137/0 (0)	139/1 (1)	0,34 (0,01; 8,23)	0,51	nd
Nudności	Lepine 2001	6	162/11 (7)	165/24 (14)	0,47 (0,24; 0,92) ⁵⁹	<0,005	-12,9 (-98,9; -6,8)
	Lepine 2001 ⁱⁱ	6	162/0 (0)	165/2 (1)	0,20 (0,01; 4,21)	>0,05	nd
	Lepine 2001 ⁱⁱⁱ	6	162/11 (7)	165/25 (15)	0,45 (0,23; 0,88)	0,02	-12,0 (-64,6; -6,5)
	Waintraub 2002 ⁱ	12	137/3 (2)	139/12 (9)	0,25 (0,07; 0,88)	<0,05	-15,5 (-99,3; -8,0)
Wymioty	Waintraub 2002 ⁱ	12	137/2 (1)	139/2 (1)	1,01 (0,14; 7,10)	>0,05	nd
Biegunka	Waintraub 2002 ⁱ	12	137/0 (0)	139/3 (2)	0,14 (0,01; 2,78)	>0,05	nd
Ból głowy	Lepine 2001	6	162/10 (6)	165/14 (8)	0,73 (0,33; 1,59)	>0,05	nd
	Lepine 2001 ⁱⁱ	6	162/1 (1)	165/1 (1)	1,02 (0,06; 16,15)	0,99	nd
	Lepine 2001 ⁱⁱⁱ	6	162/16 (10)	165/17 (10)	0,96 (0,50; 1,83)	>0,05	nd
	Waintraub 2002 ⁱ	12	137/5 (4)	139/6 (4)	0,85 (0,26; 2,71)	0,78	nd
Zawroty głowy	Waintraub 2002 ⁱ	12	137/1 ⁶⁰ (1)	139/2 ⁶¹ (1)	0,51 (0,05; 5,53)	>0,05	nd
	Lepine 2001	6	162/1 (1)	165/8 (5)	0,13	0,045	-23,6

⁵⁷ RD= -0,08 (-0,16; -0,01)

⁵⁸ Skłonności samobójczych

⁵⁹ RD= -0,08 (-0,14; -0,01); NNH = 13

⁶⁰ Uczucie zawrotów głowy, pustki w głowie

⁶¹ Zawroty głowy ang. *dizziness*

					(0,02; 1,01)		(-177; -11,5)
Suchość w jamie ustnej	Waintraub 2002*	12	137/3 (2)	139/3 (2)	1,01 (0,21; 4,94)	>0,05	nd
Bezsennność/trudności w zasypianiu	Lepine 2001	6	162/2 (1)	165/10 (6)	0,20 (0,05; 0,92)	0,04	-20,7 (-153,7; -10,4)
	Waintraub 2002*	12	137/2 (1)	139/0 (0)	0,20 (0,25; 104,7)	>0,05	nd
Drgawki*	Waintraub 2002	12	137/0 (0)	139/2 (1)	0,20 (0,01; 4,19)	>0,05	nd
Ból brzucha	Lepine 2001**	6	162/1 (1)	165/1 (1)	1,02 (0,06; 16,15)	>0,05	nd
	Waintraub 2002*	12	137/5 (4)	139/2 (1)	2,54 (0,50; 12,85)	>0,05	nd
Zaparcia	Waintraub 2002*	12	137/0 (0)	139/3 (2)	0,14 (0,01; 2,78)	>0,05	nd
Nadmierna potliwość	Waintraub 2002*	12	137/0 (0)	139/6 (4)	0,08 (0,00; 1,37)	0,08	nd
Obniżenie popędu płciowego	Waintraub 2002*	12	137/1 (1)	139/1 (1)	1,01 (0,06; 16,06)	>0,05	nd
Oslabienie	Waintraub 2002*	12	137/1 ⁱ (1)	139/1 ⁱⁱ (1)	1,01 (0,06; 16,06)	>0,05	nd
Senność	Waintraub 2002*	12	137/4 (3)	139/2 (1)	2,03 (0,38; 10,90)	>0,05	nd
Wysypka	Waintraub 2002*	12	137/0 (0)	139/1 (1)	0,34 (0,01; 8,23)	>0,05	nd
Złe samopoczucie	Lepine 2001**	6	162/0 (0)	165/1 (1)	0,34 (0,01; 8,27)	>0,05	nd
	Waintraub 2002*	12	137/0 (0)	139/1 (1)	0,34 (0,01; 8,23)	>0,05	nd
Zwiększenie masy ciała	Lepine 2001**	6	162/0 (0)	165/1 (1)	0,34 (0,01; 8,27)	>0,05	nd
	Waintraub 2002*	12	137/0 (0)	139/1 (1)	0,34 (0,01; 8,23)	>0,05	nd
Ból	Waintraub 2002*	12	137/1 (1)	139/0 (0)	3,04 (0,13; 74,07)	>0,05	nd
Bradykardia	Lepine 2001**	6	162/0 (0)	165/1 (1)	0,34 (0,01; 8,27)	>0,05	nd
Czkawka	Waintraub 2002*	12	137/0 (0)	139/1 (1)	0,34 (0,01; 8,23)	>0,05	nd
Depersonalizacja	Waintraub 2002*	12	137/0 (0)	139/1 (1)	0,34 (0,01; 8,23)	>0,05	nd
Jadłowstręt	Waintraub 2002*	12	137/1 (1)	139/0 (0)	3,04 (0,13; 74,07)	>0,05	nd

Lęk	Waintraub 2002*	12	137/1 (1)	139/0 (0)	3,04 (0,13; 74,07)	>0,05	nd
Nadpobudliwość/nerwowość	Waintraub 2002*	12	137/0 (0)	139/1 (1)	0,34 (0,01; 8,23)	>0,05	nd
Niewyraźne widzenie	Waintraub 2002*	12	137/0 (0)	139/1 (1)	0,34 (0,01; 8,23)	>0,05	nd
Opóźnienie ejakulacji	Waintraub 2002*	12	137/0 (0)	139/1 (1)	0,34 (0,01; 8,23)	>0,05	nd
Szum w uszach	Waintraub 2002*	12	137/0 (0)	139/1 (1)	0,34 (0,01; 8,23)	>0,05	nd
Uderzenia gorąca	Waintraub 2002*	12	137/1 (1)	139/1 (1)	1,01 (0,06; 16,06)	>0,05	nd
Uzależnienie od alkoholu	Waintraub 2002*	12	137/1 (1)	139/0 (0)	3,04 (0,13; 74,07)	>0,05	nd
Zaburzenia impulsywne	Waintraub 2002*	12	137/1 (1)	139/0 (0)	3,04 (0,13; 74,07)	>0,05	nd
Zapalenie migdałków	Waintraub 2002*	12	137/1 (1)	139/0 (0)	3,04 (0,13; 74,07)	>0,05	nd
Ziewanie	Waintraub 2002*	12	137/0 (1)	139/1 (1)	0,34 (0,01; 8,23)	>0,05	nd

* Działania niepożądane związane z leczeniem; **Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem; ¹ działanie opisane jako *weakness*; ***- - oszacowania własne z wykorzystaniem kalkulatora Center for Evidence Based Medicine (CEBM) w Oxfordzie.; ⁱⁱ działanie opisane jako *asthenia*; ⁱⁱⁱ wg skali AMDP-5.

AW-24

- Ocena bezpieczeństwa tianeptyny względem sertraliny**

Wyniki oparto na badaniach na badaniu Szadoczky 2002. Nie wykazano żadnych statystycznie istotnych różnic pomiędzy tianeptyną a sertralina w odniesieniu do następujących punktów końcowych (również działań niepożądanych określonych jako związanych z leczeniem): liczba pacjentów, którzy zgłosili przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, liczba pacjentów, którzy zgłosili przynajmniej jedno działanie niepożądane o ciężkim/umiarkowanym/łagodnym/nieokreślonym stopniu nasilenia, nudności, biegunka, ból głowy, suchość w jamie ustnej, drgawki, ból brzucha, duszność, zaburzenia układu trawiennego (wymioty, bóle brzucha i zaparcia), wysypka, bolesne miesiączkowanie, hipotonia mięśniowa.

Oceniono także bezpieczeństwo wg skali AMDP-5. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do zaburzeń snu i czujności (MD = 0,10; 95%CI: -0,78; 0,98; p = 0,82), zaburzeń łaknienia i utraty libido (MD = -0,10; 95%CI: -0,60; 0,40; p = 0,69), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (MD = 0,10; 95%CI: -0,42; 0,62; p = 0,70), zaburzeń pracy układu krążenia i układu oddechowego (MD = -0,10; 95%CI: -0,49; 0,29; p = 0,62), zaburzeń neurowegetatywnych (MD = 0,0; 95%CI: -0,23; 0,23; p = 1,00), zaburzeń neurologicznych (MD = 0,00; 95%CI: -0,18; 0,18; p = 1,00) oraz innych dolegliwości somatycznych (MD = 0,00; 95%CI: -0,47; 0,47; p = 1,00).

Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa tianeptyny względem sertraliny.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tygodnie)	TIA	SER	RR (95% CI)	p	NNH (95% CI)
			N / n (%)	N / n (%)			

Zdarzenie niepożądane $n \geq 1$	Szadoczeky 2002	6	203/25 (24)	109/24 (22)	1,10 (0,68; 1,80) ⁶²	0,70	nd
Działanie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia $n \geq 1$	Szadoczeky 2002	6	103/4 (4)	109/3 (3)	1,41 (0,32; 6,15)	0,65	nd
Działanie niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia $n \geq 1$	Szadoczeky 2002	6	103/13 (13)	109/7 (6)	1,97 (0,82; 4,73)	>0,05	nd
Działanie niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia $n \geq 1$	Szadoczeky 2002	6	103/7 (7)	109/11 (10)	0,67 (0,27; 1,67)	0,39	nd
Działanie niepożądane o nieokreślonym stopniu nasilenia $n \geq 1$	Szadoczeky 2002	6	103/1 (1)	109/1 (1)	1,06 (0,07; 16,07)	0,97	nd
Nudności	Szadoczeky 2002	6	91/13 (14)	95/16 (17)	0,85 (0,43; 1,66) ⁶³	>0,05	nd
Biegunka	Szadoczeky 2002	6 (dane dla 42 dnia leczenia)	91/6 (6)	95/2 (2)	3,13 (0,65; 15,12)	0,16	nd
Ból głowy	Szadoczeky 2002	6 (dane dla 42 dnia leczenia)	91/38 (42)	95/48 (50)	0,83 (0,60; 1,13)	>0,05	nd
Suchość w jamie ustnej	Szadoczeky 2002	6 (dane dla 42 dnia leczenia)	91/19 (20)	95/27 (28)	0,73 (0,44; 1,23)	>0,05	nd
Drgawki	Szadoczeky 2002*	6	103/0 (0)	109/1 (1)	0,35 (0,01; 8,56)	>0,05	nd
Ból brzucha	Szadoczeky 2002*	6	103/3 (23)	109/4 (3)	0,79 (0,18; 3,46)	>0,05	nd
Duszność	Szadoczeky 2002*	6	103/5 (5)	109/0 (0)	11,63 (0,65; 207,81)	0,10	nd
Wysypka	Szadoczeky 2002*	6	103/0 (0)	109/3 (3)	0,15 (0,01; 2,89)	>0,05	nd
Zaburzenia układu trawiennego (wymioty, bóle brzucha i zaparcia)	Szadoczeky 2002	6 (dane dla 42 dnia)	91/15 (16)	95/11 (12)	1,42 (0,69; 2,93)	>0,05	nd

⁶² RD= -0,07 (-0,12; -0,02)

⁶³ RD= -0,03 (-0,09; -0,01)

		leczenia)					
Bolesne miesiączkowanie	Szadoczek 2002*	6	103/1 (1)	109/0 (0)	3,17 (0,13; 77,02)	>0,05	nd
Hipotonia mięśniowa	Szadoczek 2002	6 (dane dla 42 dnia leczenia)	91/6 (6)	95/5 (5)	1,88 (0,65; 5,40)	>0,05	nd

* Działania niepożądane związane z leczeniem;

AW-24

7.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

Informacje odnalezione przez analityków

W procesie wyszukiwania odnaleziono trzy badania RCT (Costa 1997, Kamoun 1994, Dalery 1997) porównujące bezpieczeństwo tianeptyny i placebo. Badania RCT nie spełniały kryteriów włączenia do analizy podmiotu odpowiedzialnego ze względu na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tianeptyny do placebo.

Costa 1997⁴⁷

Tolerancja tianeptyny nie różniła się istotnie od tolerancji placebo. Stwierdzono wyższą częstość występowania bólów głowy w przypadku stosowania tianeptyny w porównaniu do placebo. W skali AMDP-5 zaobserwowano wyższą częstotliwość skarżenia się na obniżone libido, palpacje serca i problemy gastryczne w przypadku przyjmowania placebo oraz częste budzenie się w nocy, zmniejszony apetyt i problemy z zasypianiem w przypadku przyjmowania tianeptyny.

Dalery 1997⁴⁹

W badaniu oceniono, że tianeptyna jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym. Nie zaobserwowano znaczących różnic między grupami przy ocenie bezpieczeństwa. Działania niepożądane leczenia były rzadkie i nieznaczące w obu grupach.

Kamoun 1994⁴⁸

W przypadku przyjmowania placebo oraz tianeptyny stwierdzono jeden przypadek próby samobójczej, dla imipraminy- również jedna próba samobójcza oraz 6 innych działań niepożądanych.

Informacje z ChPL

Podczas leczenia tianeptyną obserwowano następujące działania niepożądane, które szeregowano według następującej częstości występowania: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <1/10); niezbyt często (>1/1 000 do <1/100); rzadko (>1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (>1/100 000 do <1/10 000), nieznana.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: często: jadłowstręt;

Zaburzenia psychiczne: często: koszmary senne; rzadko: nadużywanie i uzależnienie od leku, w szczególności u osób w wieku poniżej 50 lat z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie; częstość nieznana: podczas leczenia tianeptyną lub wkrótce po jej odstawieniu zgłaszano przypadki myśli lub zachowań samobójczych*.

Zaburzenia układu nerwowego: często: bezsenność, senność, zawroty głowy, ból głowy, omdlenie, drżenia;

Zaburzenia serca: często: tachykardia, skurcze dodatkowe, ból w klatce piersiowej;

Zaburzenia naczyniowe: często: uderzenia gorąca;

Zaburzenia układu oddechowego: często: duszność;

Zaburzenia żołądka i jelit: często: ból żołądka, ból brzucha, uczucie suchości błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia;

Zaburzenia skóry: niezbyt często: wysypka grudkowo-plamkowa lub wysypka rumieniowata, świąd, pokrzywka; częstość nieznana: trądzik;

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: często: ból mięśniowy, ból lędźwiowy;

Zaburzenia ogólne: często: osłabienie, uczucie ścisniętego gardła. AW-2

* jest to istotne działanie niepożądane typowe dla wszystkich leków przeciwdepresyjnych, w tym przypadku tianeptyna nie wyróżnia się na tle innych antydepresantów

Komentarz analityka:

Wymienione działania niepożądane pomimo częstego występowania charakteryzują się łagodnym nasileniem i z punktu widzenia pacjenta nie wpływają znacząco na jakość życia. Profil bezpieczeństwa komparatorów jest porównywalny.

7.2. Analiza ekonomiczna

W celu oceny ekonomicznej stosowania produktu leczniczego tianeptinum (Coaxil®) producent preparatu przedstawił raport pt. „Tianeptyna (Coaxil®) w leczeniu zespołów depresyjnych. Analiza minimalizacji kosztów” (HealthQuest, sierpień 2010) [AW-25], którego autorami są [REDACTED]

7.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Celem analizy producenta jest porównanie kosztów stosowania tianeptyny (Coaxil®, Servier) z sertralina, fluoksetyną i paroksetyną w leczeniu zespołów depresyjnych. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której komparatorami są leki antydepresyjne (grupa N06A) o największym udziale w rynku w Polsce (fluoksetyna, sertralina paroksetyną są trzema produktami leczniczymi w grupie N06A o największym udziale w rynku wg danych sprzedażowych IMS z okresu od czerwca 2005 do maja 2010). Komparatory założone w analizie są spójne z analizą kliniczną producenta [AW-24].

Na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego (analiza kliniczna producenta, [AW-24]) założono brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych opcji terapeutycznych, co było przesłanką do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Autorzy raportu przeanalizowali szczegółowo wyniki analizy klinicznej i bezpieczeństwa, odnotowując, że terapia tianeptyną wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu do paroksetyny i fluoksetyny oraz rzadszym występowaniem nudności i bezsenności w porównaniu do paroksetyny. Ponadto, odnotowano wyższą skuteczność fluoksetyny w stosunku do tianeptyny w subpopulacji osób po 65. roku życia (zaobserwowaną w jednym randomizowanym badaniu klinicznym, w którym pacjenci po 69. roku życia otrzymywali zmniejszoną dawkę tianeptyny, podczas gdy dawka fluoksetyny nie była modyfikowana ze względu na wiek uczestnika badania). Autorzy raportu, uzasadniając przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, podkreślili przyjęcie konserwatywnego założenia o pomijalnych bezpośrednich kosztach medycznych związanych z leczeniem bezsenności i nudności oraz słabe przesłanki świadczące o wyższej skuteczności fluoksetyny w stosunku do tianeptyny w subpopulacji osób po 65. roku życia.

Horyzont czasowy

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto horyzont czasowy wynoszący 6 tygodni, co jest równe średniemu okresowi obserwacji w badaniach klinicznych (stanowiących podstawę przeglądu systematycznego na podstawie którego wnioskowano o porównywalnej efektywności klinicznej tianeptyny, sertraliny, fluoksetyny i paroksetyny). Długość badań klinicznych włączonych do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa tianeptyny była zróżnicowana i wynosiła od 4 tygodni do 3 miesięcy. Wyniki analizy dla leczenia 6-tygodniowego ekstrapolowano na arbitralnie wybrany okres 1 roku (wygodny horyzont czasowy dla oceny kosztów przez płatnika publicznego).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia.

Koszty

Koszt refundacji dla produktów leczniczych uwzględnionych w analizie oszacowano w oparciu o wysokość dopłat NFZ do preparatów tianeptyny, fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny z najniższą odpłatnością dla pacjenta w przeliczeniu na DDD. W analizie uwzględniono koszty refundacji zgodnie ze stanem na dzień 19 lipca 2010:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Uwagi analityka:

Należy podkreślić, że obecnie⁶⁴ limit dla preparatu Coaxil ustalony jest na poziomie 9,13 zł, cena detaliczna jest identyczna z ceną przyjętą w analizie producenta, dopłata NFZ do 1 opakowania wynosi zaś 4,57 zł. Oznacza to, że obecnie koszty refundacji tianeptyny są [REDACTED] i analiza minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego przeprowadzona z założeniem obecnego stanu refundacji porównywanych produktów prowadziłaby do innych wyników (obecnie koszt DDD tianeptyny dla pacjenta wynosi 2,47 zł, co oznacza, że NFZ płaci o [REDACTED] za DDD tianeptyny, za 6 tygodniową terapię tianeptyną NFZ płaci [REDACTED]).

AOTM zwróciła się do producenta z prośbą o przekazanie zaktualizowanych danych i wyników analiz (pismo z dnia 13.09.2011). W dniu 28 listopada producent przekazał aktualizację analiz minimalizacji kosztów i wpływu na budżet [AW-20].

W przypadku analizy minimalizacji kosztów warto przeprowadzić porównanie z perspektywy pacjenta i łącznej płatnika i pacjenta. Porównanie rzeczywistych kosztów terapii poszczególnymi preparatami, przy zakładanym braku różnic klinicznych, odzwierciedlałoby kosztową efektywność ocenianych interwencji.

Uwagi analityka do aktualizacji analizy ekonomicznej:

Na dzień 3 stycznia 2011 r. limit dla preparatu Coaxil⁷¹ ustalony jest na poziomie 12,90 zł, cena detaliczna wynosi 26,99 zł, a dopłata NFZ do 1 opakowania - 9,03 zł. Obecnie koszty refundacji tianeptyny [REDACTED] (poziom refundacji preparatu zmalał z 50% do 30% przy jednoczesnym podniesieniu limitu) i analiza minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego przeprowadzona z założeniem obecnego stanu refundacji porównywanych produktów prowadziłaby do innych wyników zaktualizowanej analizy minimalizacji kosztów (obecnie koszt DDD tianeptyny dla pacjenta wynosi 1,80 zł, co oznacza, że NFZ płaci [REDACTED] za DDD tianeptyny, a za 6 tygodniową terapię tianeptyną NFZ płaci o [REDACTED] w porównaniu do danych kosztowych uwzględnionych w analizie producenta).

7.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM [AW-41].

7.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

7.2.3.1. Informacje z raportu

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przedstawia poniższa tabela.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

⁶⁴ Informator o lekach refundowanych MZ (<http://bil.aptek.pl>), dostęp pod koniec grudnia (dane spójne z przekazanymi przez producenta w piśmie z 28 listopada [AW-20]).

⁷¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 grudnia 2011 r. w sprawie uzupełnienia wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r. [AW-42]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości z uwzględnieniem minimalnej i maksymalnej zalecanej dawki ocenianych preparatów. Wyniki tej analizy przedstawiają poniższe tabele.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W aktualizacji analizy [AW-23] otrzymano następujące wyniki:

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

							■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■

7.2.3.2. Inne odnalezione informacje

Nie odnaleziono żadnych innych informacji istotnych dla oceny ekonomicznej tianeptyny.

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia producent preparatu Coaxil® przedstawił raport pt. „Tianeptyna (Coaxil®) w leczeniu zespołów depresyjnych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia” (HealthQuest, sierpień 2010) [AW-26], którego autorami są Dominik Golicki, Karolina Pająk, Maciej Niewada.

7.3.1. Metodologia oceny

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania tianeptyny (Coaxil®) w leczeniu zespołów depresyjnych w perspektywie 3 kolejnych lat, przy utrzymaniu dotychczasowego sposobu finansowania ze środków publicznych. W ramach analizy oszacowano jedynie przyszłe wydatki refundacyjne stosowania tianeptyny i łączne wydatki na wszystkie leki antydepresyjne (grupa N06A), nie zdefiniowano porównywanych scenariuszy.

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci wymagający terapii dostępnymi w Polsce lekami przeciwdepresyjnymi (grupa N06A).

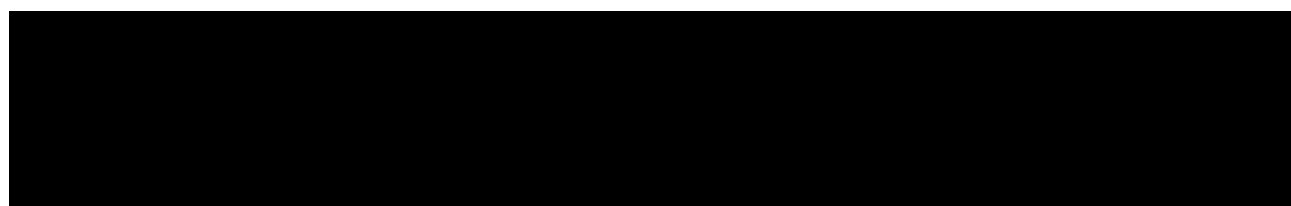
Perspektywa analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dodatkowo ze względu na współpłacenie, wyniki przedstawiono z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

Szacunek obecnych (do maja 2010 r.) i przyszłych wydatków NFZ i pacjentów na doustne leki antydepresyjne oparto na danych sprzedażowych IMS (MAT/05/2010) tj. liczby osobolet terapii i udziały w rynku poszczególnych preparatów oraz informacjach ze stron internetowych Ministerstwa Zdrowia (ceny detaliczne i poziom refundacji). Autorzy podkreślają, że „wydatki pacjentów obliczone w oparciu o ceny detaliczne ze stron Ministerstwa Zdrowia mogą być zawyżone, ponieważ nie uwzględniają różnego rodzaju promocji”.



7.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza jest niezgodna z wytycznymi AOTM w następujących punktach:

1. Nie przeanalizowano scenariusza przedstawiającego „istniejącą praktykę” i „scenariusza nowego”. W przypadku oceny zasadności utrzymania obecnego sposobu refundacji, w analizie wpływu na budżet należy rozważyć porównanie dwóch scenariuszy: scenariusza, w którym utrzymuje się obecny stan finansowania danej technologii oraz scenariusza, w którym zakłada się brak finansowania tej technologii (lub jej finansowanie na innym poziomie). Analiza przeprowadzona w raporcie, w której szacuje się jedynie przyszłe wydatki refundacyjne i pacjentów stosowania tianeptyny oraz łączne wydatki na wszystkie leki antydepresyjne, nie odzwierciedla wpływu na budżet decyzji o utrzymaniu dotychczasowego sposobu finansowania; precyzyjne zdefiniowanie porównywanych scenariuszy pozwalałoby na uchwycenie tego wpływu. Prognozowane wydatki na tianeptynę w latach 2011-2013 nie odzwierciedlają dodatkowych wydatków płatnika publicznego związanych z dalszą refundacją tianeptyny: zaprzestanie refundacji lub zmiana sposobu finansowania tianeptyny wiąże się z przejściem rynku tego preparatu przez inne leki antydepresyjne.
2. Nie przeanalizowano scenariuszy alternatywnych: minimalnego, maksymalnego i najbardziej prawdopodobnego. Niezależnie od braku poprawnie przeprowadzonej analizy wpływu na budżet (z porównywaniem wydatków w odpowiednio zdefiniowanych scenariuszach, w tym alternatywnych), możliwe było przeanalizowanie scenariuszy alternatywnych szacunku przyszłych wydatków płatnika publicznego i pacjenta tj. wariantów maksymalnego i minimalnego. Nie jest prawdą, że prognozy oparte na trendzie liniowym obliczone na podstawie danych historycznych nie są obciążone niepewnością (str. 27/42 analizy producenta [AW-26]);
3. Nie oszacowano inkrementalnych zmian wydatków publicznych w zakresie ochrony zdrowia w wyniku podjęcia decyzji dotyczącej rozważanej technologii (co wynika z punktu 1);
4. Nie przedstawiono zarówno całkowitego, jak i inkrementalnego wpływu na budżet (zmiana wydatków) dla każdego roku w badanym horyzoncie czasowym (co również wynika z punktu 1);

7.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

7.3.3.1. Informacje z raportu

Wyniki analizy wpływu na budżet producenta przedstawia poniższa tabela.

Tabela 30.

Uwzględniając obecny stan finansowania tianeptyny (por. uwagi pkt. 7.2.1., Analiza ekonomiczna) przewidywane wydatki NFZ związane z refundacją tianeptyny w latach 2011-2013 byłyby mniejsze, wydatki pacjentów byłyby większe, zaś łącznie wydatki pozostałyby niezmiennione.

W aktualizacji analiz, uwzględniając nowsze dane IMS (MAT/09/2011) oraz obecny stan refundacji (zmiany z wprowadzenia w dniu 16.11.2011 nowych limitów refundacyjnych) [AW-23] odnotowano:

[Redacted content]

7.3.3.2. Informacje z innych źródeł

Nie odnaleziono żadnych innych informacji istotnych dla analizy wpływu na budżet decyzji o utrzymaniu obecnego sposobu finansowania tianeptyny.

7.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

„Utrzymanie sposobu finansowania tianeptyny oraz innych leków przeciwdepresyjnych (grupa N06A) ze środków publicznych na dotychczasowym poziomie nie wpływa na zmianę organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty związane z utrzymaniem dotychczasowego sposobu finansowania tianeptyny. Zapewnienie szerokiego dostępu do tej opcji terapeutycznej w ramach wykazu leków wydawanych po wniesieniu opłaty w wysokości 50% ceny pacjentom z chorobami psychicznymi lub upośledzeniem umysłowym nie wydaje się wywoływać dylematów moralnych.

Jak każde leczenie, również terapia tianeptyną może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania.

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty [AW-26]

8. Podsumowanie

8.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny

„Oszacowane wydatki budżetowe oraz dopłaty chorych są związane z utrzymaniem dostępu do powszechnie stosowanej i uznanej klinicznie opcji terapeutycznej w szerokiej populacji chorych z zespołami depresyjnymi.” [AW-21]

8.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Stanowisko własne eksperta:

█ Powinna być finansowana ze środków publicznych, bo to oznacza dostępność dla chorych. AW-5

█ Finansowanie wnioskowanej technologii na poziomie refundacji w wysokości 50 % ceny leku jest optymalne. Taki sposób finansowania jest uzasadniony w poprzednim punkcie) jest wielu krajach Europy. AW-5

█ Rodzaj leków z jakimi porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tianeptyny sugeruje alternatywną możliwość zastąpienia jej. W piśmiennictwie (PubMed, 986-2011) znajduje się 398 artykułów dotyczących porównania pomiędzy tianeptyna i lekami z grupy SSRI, w tym:

Tianeptyna vs sertralina 25 artykułów - w tym artykułów klinicznych: 14

Tianeptyna vs fluoksetyna 74 artykuły - w tym artykułów klinicznych : 18

Tianeptyna vs paroksetyna 38 artykułów - w tym artykułów klinicznych : 13

Większość artykułów przedstawia wyniki badań podstawowych, co jest zgodne z fascynacją farmakologów wyjątkowym mechanizmem działania leku.

Artykuły zwracają uwagę na unikalny (aczkolwiek nie do końca wyjaśniony) mechanizm działania leku: zwiększenie wychwytu serotoniny i zmniejszenie wpływu stresu na zanik dendrytów. Poprzez wpływ na układ glutaminergiczny tianeptyna zwiększa neuroplastyczność i neurogenezę, a zmniejsza apoptozę (badania na zwierzętach). Można więc sądzić, zgodnie z koncepcją McEwena, że lek działa na podstawowe mechanizmy depresji.

W praktyce klinicznej tianeptyna wykazuje umiarkowane działanie przeciwdepresyjne w różnych zespołach depresyjnych (także alkoholowych), raczej o nasileniu niewielkim. Jest więc stosowana w poradniach. W czasie stosowania tianeptyny obserwuje się niewiele objawów niepożądanych. Jest to jak sądzę, główna przyczyna stosowania w depresjach w chorobach somatycznych oraz przez lekarzy internistów i POZ (podstawowa opieka zdrowotna). Przypomina to trochę dawne stosowanie Opipramolu, który głównie zalecany był przez nie-psychiatrów z powodu dobrej tolerancji, niewielkich interakcji i słabego działania przeciwdepresyjnego. Stosowanie przez lekarzy nie-psychiatrów tianeptyny niewątpliwie jest pozytywne, ponieważ unikają w ten sposób stosowania mocniej działających leków (na których się nie znają) i nie szkodzą chorym. Z drugiej strony, zastosowanie silniej działających leków może przyczynić się do wyleczenia depresji, co nie zawsze dzieje się po zastosowaniu tianeptyny. Uważam, że jest to lek przydatny w praktyce, ale jako lek kolejnego rzutu. W środowisku psychiatrycznym (poradnia-oddział) tianeptyna jest stosowana bardzo rzadko, wskazana byłaby opinia lekarza internisty, AW-6

█ Efektywność leczenia tianeptyną jest moim subiektywnym zdaniem mniejsza niż lekami z grupy SSRI czy SNRI. AW-7

[^] zgłoszony konflikt interesów

8.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Według polskich rekomendacji postępowaniem I rzutu w epizodzie depresyjnym o umiarkowanym lub głębokim nasileniu jest stosowanie **dowolnego leku przeciwdepresyjnego w monoterapii**. Przy niedostatecznej odpowiedzi na leczenie po 4-6 tyg. dołącza się drugi lek przeciwdepresyjny o odmiennym mechanizmie działania lub inny lek (np. lit, olanzapina, buspiron). Przy całkowitym braku efektu lub nietolerancji leczenia wytyczne zalecają zmianę na lek przeciwdepresyjny o odmiennym mechanizmie działania lub zamianę jednego SSRI na inny SSRI. Wytyczne w przypadku lekooporności zalecają m.in. zwiększenie dawki dobowej leku, dołączenie innego leku, zamiana leku przeciwdepresyjnego na inny lek przeciwdepresyjny (na lek o innym mechanizmie działania np. SSRI na SNRI i odwrotnie lub na lek o szerokim profilu działania, tzw. dual action).⁶⁵

CANMAT zaleca tianeptinum w dawce 25–50 mg w I linii leczenia depresji.⁶⁶

Według APP dokonując wyboru leku należy mieć na uwadze przede wszystkim skuteczność oraz bezpieczeństwo. **W leczeniu I rzutu leki antydepresyjne mają porównywalną skuteczność u większości pacjentów.** Nie ma wystarczających dowodów pozwalających na wskazanie konkretnego leku przeciwdepresyjnego opierając się na rodzaju objawów, występowania melancholii, psychozy lub innych chorób oraz płci. Terapia lekami przeciwdepresyjnymi (włączając SSRI) nie jest związana ze zwiększonym ryzykiem skutecznych samobójstw oraz zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych u dorosłych. Zmiana leku przeciwdepresyjnego także w obrębie tej samej klasy, jest związane z szerokim zakresem odsetków odpowiedzi w różnych badaniach (od 12 do 70%). Nie zaobserwowano różnic w działaniu tych leków u różnych podgrup pacjentów (zróznicowania ze względu na płeć, wiek, rasę, choroby współistniejące).⁶⁷

NGC jako leki I rzutu wymienia **równorzędnie**: SSRI, leki trójcykliczne, SNRI, inhibitory zwrotnego wychwytu norepinefryny lub antagoniści dopaminy; wybór leku jest uzależniony od preferencji lekarza i pacjenta, ryzyka występowania możliwych działań niepożądanych oraz kosztów. Leczenie II rzutu: Połączenie farmakoterapii i psychoterapii; Zwiększenie początkowej dawki leku; Połączenie terapii SSRI z desipraminą; Zmiana leku na inny (z tej samej grupy lub innej).⁶⁸

HAS: Ministerstwo Zdrowia rekomenduje utrzymanie leku na liście leków refundowanych przy odpłatności na poziomie 65%.⁶⁹

Aktualnie preparat Coaxil (*tianeptinum*) (tabletki powlekane 12,5 mg, blister: 30 tabl.) jest finansowany ze środków publicznych i **wydawany z odpłatnością 30%, we wskazaniu: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe** (wykaz leków i wyrobów medycznych stosowanych w niektórych chorobach przewlekłych; koszt pacjenta – 17,96 PLN; koszt NFZ – 1,80 PLN). Na podstawie informacji publikowanych przez Centralę NFZ wynika, iż w okresie styczeń-lipiec 2011 r. kwota refundacji NFZ wydatkowana na sfinansowanie preparatu Coaxil wyniosła łącznie 2,7 mln PLN.

⁶⁵ Rybakowski J., Dudek D., Jaracz J., Jarema M., Koszewska I., Parnowski T., Puzyński S., Świącicki Ł., Standardy leczenia chorób afektywnych; Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii; 2007,1, 7

⁶⁶ Ravindran AV, Lam RW, Filteau MJ, et. all ; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT).Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments. J Affect Disord. 2009 Oct;117 Suppl 1:S54-64. Epub 2009 Aug 8.

⁶⁷ Qaseem A, Snow V, Denberg T, Forcica MA, Owens DK; Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians; Ann Intern Med. 2008;149:725-733.

⁶⁸ Wytyczne NGC (USA): Kaiser Permanente Care Management Institute. Depression clinical practice guidelines. Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute; 2006 Mar. 196 p.

⁶⁹ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Commission de la Transparence, Avis de la Commission, 7 février 2001: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010371.pdf>

Analiza kliniczna

Przeprowadzono porównanie z trzema lekami jedynie z grupy SSRI, o największym udziale w rynku w Polsce – sertralina, fluoksetyna i paroksetyna (wg danych sprzedażowych IMS z okresu od lipca 2006 do czerwca 2009). Nie przeprowadzono porównania z lekami z grup o innym mechanizmie działania, a wymienianych w rekomendacjach klinicznych oraz przez ekspertów klinicznych: TLP, SNRI, NDRI (bupropion), IMAO oraz mirtazapina. Eksperti kliniczni określili leki z grupy SNRI (rekomendacje kliniczne zalecają wenlafaksynę oraz duloksetynę) i SSRI oraz mirtazapinę jako najbardziej skuteczną terapię w przedmiotowym wskazaniu. Część ekspertów klinicznych uważa, że terapia tianeptyną może zostać zastąpiona terapią lekami z grupy SNRI, SSRI lub IMAO, natomiast część ekspertów uważa, że przedmiotowej technologii medycznej nie da się zastąpić ze względu na zupełnie inny mechanizm działania i możliwość jej stosowania w przypadku nietolerancji leków z grupy SSRI oraz u osób w podeszłym wieku i ze schorzeniami somatycznymi, a porównanie z fluoksetyną, paroksetyną i sertralina budzi wątpliwości. Dodatkowo w przedmiotowym wskazaniu ekspert kliniczny wskazuje jako technologie rekomendowane leki normotymiczne (lamotrygina, waproiniany, lit) oraz przeciwpsychotyczne o działaniu normotymicznym (kwetiapina, olanzapina). Podmiot odpowiedzialny nie nadesłał źródła danych IMS (przesłano dane IMS dla innego okresu sprzedażowego), na podstawie którego można zweryfikować przedstawiony wybór komparatorów. W związku z brakiem możliwości takiej weryfikacji nie ma wiarygodnych danych, że wybór komparatora jest właściwy.

Dla większości punktów końcowych nie stwierdzono różnic w skuteczności tianeptyny i fluoksetyny. Istotnie statystycznie różnice na korzyść tianeptyny stwierdzono dla: nasilenia objawów choroby wg skali HARD i CGI-S (Novotny 2002; MD = 0,3; p = 0,03), a na korzyść fluoksetyny: nasilenia objawów depresji wg skali MADRS i GDS, remisja choroby wg skali MADRS, poprawa objawów choroby wg skali CGI-I (Guelfi 1999, dane liczbowe niedostępne).

W porównaniu do paroksetyny i sertraliny, tianeptyna jest co najmniej tak samo skuteczna jak oba leki. Analogiczne wyniki otrzymano w przeglądach systematycznych, stwierdzono w nich również porównywalną skuteczność tianeptyny w porównaniu do fluoksetyny.

Wykazano, że pomiędzy 25. a 30. dniem terapii wystąpił największy wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (40%) dla tianeptyny i sertraliny, a pomiędzy 10. a 15. dniem obserwacji 20% pacjentów w obu grupach uzyskało odpowiedź na leczenie.

Profil bezpieczeństwa tianeptyny w porównaniu do leków z grupy SSRI (fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny) jest bardzo podobny. Nie można stwierdzić różnic w profilu bezpieczeństwa porównywanych technologii- praktycznie wszystkie działania niepożądane są nieistotne statystycznie, a istotne statystycznie działania niepożądane nie zmieniają głównego profilu bezpieczeństwa leku i nie wpływają istotnie na jakość życia pacjenta.

Analiza ekonomiczna

Producent przedstawił analizę minimalizacji kosztów, w której otrzymano następujące wyniki (stan na maj 2010 r.):

- [Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wpływu na budżet

Producent przedstawił analizę wpływu na budżet, w której oszacowano jedynie przyszłe wydatki refundacyjne stosowania tianeptyny i łączne wydatki na wszystkie leki antydepresyjne (grupa N06A), nie zdefiniowano zaś porównywanych scenariuszy (odzwierciedlających rzeczywisty wpływ na budżet decyzji o podtrzymaniu istniejącego stanu finansowania tianeptyny). Wyniki analizy na budżet producenta są następujące:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. Piśmiennictwo

1. Informator o lekach, Ministerstwo Zdrowia: www.bil.aptek.pl
2. Informator o lekach, Ministerstwo Zdrowia: www.bil.aptek.pl
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych: www.aotm.gov.pl
4. Puzyński S. Depresje i zaburzenia afektywne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009.
5. Cleare A. Choroba afektywna jednobiegunowa (depresja nawracająca) [w]: Wright P., Stern J., Phelan M. Psychiatria. Tom 1. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008.
6. Chałubiński M. Wytyczne leczenia zaburzeń depresyjnych lekami przeciwdepresyjnymi II generacji. *Na podstawie: Amir Qaseem i wsp. Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians Link: Ann Int Med 2008; 149: 725.*
7. [REDACTED] "Tianeptyna (Coaxil®) w leczeniu zespołów depresyjnych. Analiza kliniczna", [REDACTED] Warszawa, lipiec 2010.
8. Informator o lekach, Ministerstwo Zdrowia: www.bil.aptek.pl
9. Stan zdrowia ludności Polski w przekroju terytorialnym w 2009 r. Informacje i opracowania statystyczne, GUS, Warszawa, 2011.
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_ZO_stan_zdrowia_2009.pdf
10. Rybakowski J., Dudek D., Jaracz J., Jarema M., Koszewska I., Parnowski T., Puzyński S., Święcicki Ł.,; Standardy leczenia chorób afektywnych; Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii; 2007,1, 7
11. Ravindran AV, Lam RW, Filteau MJ, et. all ; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments. J Affect Disord. 2009 Oct;117 Suppl 1:S54-64. Epub 2009 Aug 8.
12. NICE: Depression in Adults (update); Depression: the treatment and management of depression in adults; 2009.
13. Institute for Clinical Systems Improvement (USA): ICSI Health Care Guideline: Major Depression in Adults in Primary Care; 2009.
14. IM Anderson, IN Ferrier, RC Baldwin, PJ Cowen, L Howard, G Lewis, K Matthews, RH McAllister-Williams, RC Peveler, J Scott, and A Tylee; Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines; Journal of Psychopharmacology, Jun 2008; vol. 22: pp. 343 - 396.
15. Qaseem A, Snow V, Denberg T, Forciea MA, Owens DK; Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians; Ann Intern Med. 2008;149:725-733.
16. Wytyczne NGC (USA): Kaiser Permanente Care Management Institute. Depression clinical practice guidelines. Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute; 2006 Mar. 196 p.
17. Wytyczne NGC: American Medical Directors Association (AMDA). Pharmacotherapy companion to the depression clinical practice guideline. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA); 2005. 24 p.
18. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Depression; Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression; Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2004; 38:389–407.
19. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Commission de la Transparence, Avis de la Commission, 7 février 2001: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010371.pdf>
20. Informator o lekach, Ministerstwo Zdrowia: www.bil.aptek.pl
21. Narodowy Fundusz Zdrowia – dane nt. refundacji leków: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4620&b=1>
22. Informator o lekach, Ministerstwo Zdrowia: www.bil.aptek.pl

23. Medycyna Praktyczna – baza leków: <http://bazalekow.mp.pl/leki/>
24. Bobon D, Woggon B, The AMDP-system in clinical psychopharmacology. *The British Journal of Psychiatry* (1986) 148: 467-468, abstrakt.
25. Hoffbrand SE, Howard L, Crawley H. Antidepressant treatment for post-natal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2.
26. Howard L, Hoffbrand SE, Henshaw C, Boath L, Bradley E. Antidepressant prevention of postnatal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.
27. Rayner L, Price A, Evans A, Valsraj K, Higginson IJ, Hotopf M. Antidepressants for depression in physically ill people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3.
28. Cipriani, A., et al., Are all antidepressants really the same? The case of fluoxetine: A systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67(6):850-864.
29. Cipriani A, Brambilla P, Furukawa TA, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, Malvini L, Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4.
30. Cipriani A, et al. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008; 69(11):1732-1742.
31. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4.
32. Kasper S, Olie JP. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2002;17 Suppl 3:331-40.
33. Olie J, Bayle F, Kasper S. A meta-analysis of randomized controlled trails of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Encephale* 2003;29(4 I):322-328.
34. Sartorius N, et al. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: A CINP Task Force report based on a review of evidence. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2007;10(SUPPL. 1):S1-S207.
35. Haute Autorité de Santé. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES « Prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte » Avril 2007.
36. Alby JM, et al. Efficacy of tianeptine (Stablon) for the treatment of major depression and dysthymia with somatic complaints. A comparative study versus fluoxetine (Prozac). *Annales de Psychiatrie* 1993;8(2):136-144.
37. Guelfi J, et al. Study of the efficacy of fluoxetine versus tianeptine in the treatment of elderly depressed patients, followed in general practice. *Encephale* 1999;25(3):265-270.
38. Lepine J, et al. Tianeptine and paroxetine in major depressive disorder, with a special focus on the anxious component in depression: An international, 6-week double-blind study. *Human Psychopharmacology* 2001;16(3):219-227.
39. Loo H, et al. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *J Affect Disord* 1999; 56(2-3):109-118.
40. Loo H, et al. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *Human Psychopharmacology* 2001;16(SUPPL. 1):S31-S38.
41. Muck-Seler D, et al. The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(7-8):1235-1243.
42. Nickel T, et al. Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003;23(2):155-168.
43. Novotny V, Faltus F. Tianeptine and fluoxetine in major depression: a 6-week randomised double-blind study. *Hum Psychopharmacol* 2002;17(6): 299-303.
44. Szadoczky E, Furedi J. Efficacy and acceptability of tianeptine and sertraline in the acute treatment phase of depression. *Encephale* 2002; 28(4):343 349.

45. Uzbekov M, et al. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action. *Human Psychopharmacology* 2006;21(2):109-115.
46. Waintraub L, Septien L, Azoulay P. Efficacy and safety of tianeptine in major depression: evidence from a 3-month controlled clinical trial versus paroxetine. *CNS Drugs* 2002;16(1):65-75.
47. Costa e Silva JA, Ruschel SI, Caetano D, Rocha FL, da Silva Lippi JR, Arruda S, Ozun M. Placebo-controlled study of tianeptine in major depressive episodes. *Neuropsychobiology*. 1997;35(1):24-9.
48. Kamoun A, Delalleau B, Ozun M. Un stimulant de la capture de sérotonine peut-il être un authentique antidépresseur ? Résultats d'un essai thérapeutique multicentrique multinational. *Encephale* 1994, vol 20, n 5, p. 521-525.
49. Dalery J, Dagens Lafont V, De Bodinat C. Intérêt de la tianeptine dans le traitement des dépressions majeures unipolaires récurrentes. Etude versus placebo sur 16 mois et demi de traitement. *Encephale* 1997, vol 23, n1, p. 56-64
50. Levkovitz Y, Tedeschini E, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. 2011 Apr;72(4):509-14
64. Informator o lekach refundowanych MZ (<http://bil.aptek.pl>), dostęp pod koniec grudnia.
65. Rybakowski J., Dudek D., Jaracz J., Jarema M., Koszewska I., Parnowski T., Puzyński S., Święcicki Ł.; Standardy leczenia chorób afektywnych; Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii; 2007, 1, 7
66. Ravindran AV, Lam RW, Filteau MJ, et. all ; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments. *J Affect Disord*. 2009 Oct;117 Suppl 1:S54-64. Epub 2009 Aug 8.
67. Qaseem A, Snow V, Denberg T, Forciea MA, Owens DK; Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians; *Ann Intern Med*. 2008;149:725-733.
68. Wytyczne NGC (USA): Kaiser Permanente Care Management Institute. Depression clinical practice guidelines. Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute; 2006 Mar. 196 p.
69. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Commission de la Transparence, Avis de la Commission, 7 février 2001: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010371.pdf>
70. Nierenberg AA, Petersen TJ, Alpert JE. Prevention of relapse and recurrence in depression: the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 15:13-7.
71. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 grudnia 2011 r. w sprawie uzupełnienia wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r.

10. Załączniki

- AW-1. Zlecenie Ministra Zdrowia.
- AW-2. Charakterystyka Produktu leczniczego Coaxil.
- AW-3. Charakterystyka Produktu leczniczego Aneptinex.
- AW-4. Charakterystyka Produktu leczniczego Neptinex.
- AW-5. Opinia ██████████
- AW-6. Opinia ██████████
- AW-7. Opinia ██████████
- AW-8. Opinia ██████████
- AW-9. Pismo Servier - prośba o przekazanie analiz HTA.
- AW-10. Pismo Servier - Przekazanie analiz HTA do 1.09.2011 r.
- AW-11. Pismo AOTM potwierdzające termin dostarczenia analiz HTA.
- AW-12. Pismo Servier - przekazanie analizy HTA.
- AW-13. Pismo AOTM - prośba o przekazanie zaktualizowanej AE i BIA.
- AW-14. Pismo AOTM - prośba o opinię do NFZ.
- AW-15. Pismo AOTM – prośba: dane dotyczące finansowania i ceny oraz brakujące publikacje.
- AW-16. Pismo AOTM - ponowna prośba o opinię NFZ.
- AW-17. Pismo Servier - termin przekazania danych na dzień 4.11.2011 r.
- AW-18. Pismo Servier - dane dotyczące ceny, finansowania preparatu Coaxil oraz publikacjami.
- AW-19. Pismo AOTM - prośba o przesunięcie terminu realizacji zlecenia.
- AW-20. Pismo MZ - zgoda na przesunięcie terminu realizacji zlecenia.
- AW-21. Pismo Servier - aktualizacja analiz HTA.
- AW-22. Pismo AOTM - prośba o arkusz kalkulacyjny z obliczeniami dla AE i BIA.
- AW-23. Pismo Servier - arkusz kalkulacyjny i dane sprzedażowe IMS.
- AW-24. Analiza kliniczna.
- AW-25. Analiza minimalizacji kosztów.
- AW-26. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.
- AW-27. Alby 1993
- AW-28. Guelfi 1999
- AW-29. Lepine 2001
- AW-30. Loo 2001
- AW-31. Muck-Seler 2002
- AW-32. Nickel 2003
- AW-33. Novotny 2002
- AW-34. Szadoczky 2002
- AW-35. Uzbekov 2006
- AW-36. Waintraub 2002
- AW-37. Costa 1997
- AW-38. Kamoun 1994
- AW-39. Dalery 1997

-
- AW-40. Levkovitz 2011
 - AW-41. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)
 - AW-42. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 grudnia 2011 r.
 - AW-43. Rybakowski J 2007
 - AW-44. Ravindran AV 2009
 - AW-45. NICE 2009
 - AW-46. Anderson 2008
 - AW-47. Qaseem 2008
 - AW-48. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists
 - AW-49. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé 2001
 - AW-50. Rayner 2010
 - AW-51. Cipriani 2006
 - AW-52. Sartorius 2007
 - AW-53. Haute Autorité de Santé 2007
 - AW-54. ICSI Health Care Guideline 2009.
 - AW-55. Wytyczne NGC 2005
 - AW-56. Hoffbrand 2001
 - AW-57. Cipriani 2005
 - AW-58. Cipriani 2010