



**Rekomendacja nr 1/2012**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**z dnia 16 stycznia 2012 r.**  
**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych**  
**albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania,**  
**świadczenia opieki zdrowotnej–**  
**leczenie zespołów depresyjnych przy wykorzystaniu produktu**  
**leczniczego tianeptinum (Coaxil®)**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania, świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zespołów depresyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego tianeptinum (Coaxil®)”.

**Uzasadnienie rekomendacji**

W ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup> **Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania, świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zespołów depresyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego tianeptinum (Coaxil®)”.

Coaxil (tianeptyna) jest lekiem o odmiennym mechanizmie działania (zwiększającym wychwyty zwrotnej serotoniny), niż inne leki refundowane w przedmiotowym wskazaniu. Jest to produkt leczniczy o udowodnionej skuteczności. Posiada również akceptowalny profil bezpieczeństwa, zbliżony do profilu bezpieczeństwa leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI).

**Problem zdrowotny**

Depresja (F31, F32, F33, F34, F38, F39 według klasyfikacji ICD-10) należy do tzw. zaburzeń afektywnych, które można podzielić na zaburzenia afektywne jednobiegunowe (w których 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) wśród zaburzeń nastroju wyróżnia się: zaburzenia depresyjne, dystymię, zaburzenia adaptacyjne i depresje o podłożu organicznym. Wśród zaburzeń depresyjnych wyodrębniono: epizod dużej depresji pojedynczy; epizod dużej depresji nawracający; dodatkowo w ocenie powinno się uwzględniać: nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie z objawami psychotycznymi), obraz kliniczny (depresja melancholiczna, katatoniczna, atypowa), czynnik spustowy (depresja poporodowa, depresja sezonowa), przebieg choroby (przewlekły, z remisją całkowitą lub bez całkowitej remisji pomiędzy kolejnymi epizodami). Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, kryterium podziału jest czas utrzymywania się objawów (objawy, przewlekłe, lub krótkotrwałe). Stąd zaburzenia nastroju



(afektywne) dzieli się w tym przypadku na: zaburzenia depresyjne (łagodne, umiarkowane, ciężkie, ciężkie z objawami psychotycznymi); zaburzenia depresyjne nawracające; inne zaburzenia depresyjne (depresja atypowa, depresja maskowana); inne nawracające zaburzenia nastroju (depresja krótkotrwała nawracająca).<sup>2</sup>

Głównym objawem depresji jest utrzymujący się wszechobecny obniżony nastrój i/lub anhedonia (utrata zdolności odczuwania przyjemności). Na pełny obraz choroby składa się wiele innych charakterystycznych objawów, które mogą być podzielone ze względu na ich cechy behawioralne, emocjonalne, poznawcze i biologiczne.<sup>2</sup> Główny szczyt zachorowania na depresję w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej występuje u osób w wieku 30-40 lat, a na depresję z objawami psychotycznymi przypada pomiędzy 50. a 70. rokiem życia. Wśród chorych na depresję przeważają kobiety (w stosunku 2:1). 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. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) depresja jest czwartą, a w 2020 r. stanie się drugą, najpoważniejszą chorobą upośledzającą funkcjonowanie społeczne. Natomiast już obecnie jest główną przyczyną przedwczesnej śmierci w populacji między 18- 44 rokiem życia. Według szacunków WHO, liczba chorych na świecie przekroczyła 150 milionów osób (dane z 2003 r.)<sup>2</sup>

Etiologia depresji jest złożona. Wśród czynników prowadzących do zachorowania wymienia się: przyczyny biologiczne (takie jak wyposażenie genetyczne, czy zaburzenia hormonalne); czynniki psychospołeczne; występowanie niektórych schorzeń somatycznych; wpływ leków.<sup>2</sup>

Do metod diagnostycznych w depresji należą przede wszystkim badania psychologiczne (skale depresji, samooceny); wykonuje się także analizy laboratoryjne i badania obrazowe (np. zmiany ujawniane w tomografii komputerowej ośrodkowego układu nerwowego).<sup>2</sup>

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (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 roku życia, w tym najwięcej osób z tymi zaburzeniami było w wieku 50-69 lat. 738,5 tys. pacjentów w wieku > 15 roku życia zażywało według danych GUS leki na depresję.<sup>2</sup>

Według jednego z ekspertów klinicznych chorobowość roczna i zapadalność, dla depresji niezależnej od przyczyny, wynosi odpowiednio: dla osób w wieku 25-45 lat - 6-12% i 2,5-7,7%, a dla osób w wieku 45-80 lat odpowiednio: 15-18% i 8,8-20%. Według danych WHO zapadalność na depresję wynosi 4,4%.<sup>2</sup>

Jako następstwa choroby lub stanu zdrowia eksperci kliniczni wymieniają: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie/choroba oraz obniżenie jakości życia. Zgodnie z opinią wszystkich ekspertów przedmiotowa technologia poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

W terapii depresji znajduje zastosowanie wiele metod leczenia, wśród których można wyodrębnić leki przeciwdepresyjne<sup>2</sup>:

- Inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny, serotoniny, dopaminy (monoaminy): trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA) – nieselektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (imipramina, amitryptylina, dezypramina, klomipramina, dibenzepina, doksepina, opipramol); selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI) (wenlafaksyna, milnacipran, duloksetyna); inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NRI) (reboksetyna); inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) (fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna, sertralina, citalopram, escitalopram); inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (NDRI)-bupropion;

- Leki o receptorowych mechanizmach działania: antagonisty receptorów adrenergicznych alfa<sub>2</sub>, 5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub> (NaSSa)-mirtazapina; antagonisty receptora alfa<sub>2</sub> (mianseryna); inhibitor wychwytu serotoniny, blokujący receptor serotoninowy 5HT<sub>2</sub> (SARI) (trazodon); agonista receptorów melatonergiczných (MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub>) i antagonisty receptorów 5-HT<sub>2C</sub> (agomelatyna);
- Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) – selektywne odwracalne (moklobemid) oraz nieselektywne nieodwracalne (fenelzyna);
- Leki o innym mechanizmie działania: leki zwiększające wychwyt zwrotny 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, flupentyksol).

Stosuje się także nefarmakologiczne metody leczenia depresji, do których należy psychoterapia (poznawcza, interpersonalna, behawioralna, psychoanalityczna, wspierająca, grupowa, rodzinna).

W niektórych rodzajach zaburzeń depresyjnych (np. z silnym pobudzeniem psychoruchowym, tendencjami samobójczymi) oraz w sytuacji oporności na leczenie farmakologiczne stosuje się elektrowstrząsy.<sup>2</sup>

Polska, 2007 (Standardy Leczenia Chorób Afektywnych, pod red. J. Rybakowskiego)<sup>2</sup>

W depresji nawracającej, postępowaniem I rzutu w epizodzie depresyjnym o umiarkowanym lub głębokim nasileniu praktyką jest stosowanie 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.

W przypadku zahamowania, apatii, zaburzeń poznawczych, braku motywacji i wycofania społecznego zaleca się stosowanie leków: reboksetyny, dezipraminy, sertraliny, wenlafaksyny, milnacipramu; w przypadku lęku - wszystkich leków z grupy SSRI, wenlafaksyny (w małych dawkach), w przypadku niepokoju, agitacji i bezsenności : mirtazapiny, mianseryny, trazodonu, amitriptyliny, klomipraminy, paroksetyny.

Wytyczne w przypadku lekooporności zalecają m.in. zwiększenie dawki dobowej leku, dołączenie innego leku, zamianę danego leku przeciwdepresyjnego na inny lek przeciwdepresyjny (o innym mechanizmie działania np. SSRI na SNRI i odwrotnie lub na lek o szerokim profilu działania, tzw. *dual action*).

W przypadku depresji okresowo nawracającej, zaleca się leczenie profilaktyczne, w zależności od dotychczasowego przebiegu choroby, przez kilka lat.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Tianeptyna jest lekiem przeciwdepresyjnym. W badaniach na zwierzętach stwierdzono następujące właściwości tianeptyny: pobudzenie aktywności elektrycznej komórek piramidowych w hipokampie oraz przyspieszenie odzyskania przez nie aktywności po funkcjonalnym zahamowaniu; zwiększanie wychwytu zwrotnego 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, charakteryzuje się wyraźnym działaniem na zaburzenia somatyczne, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego, związane z lękiem i zaburzeniami nastroju. Ponadto nie wpływa na sen i czujność i nie działa na układ cholinergiczny.<sup>2</sup>

## **Efektywność kliniczna**

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 sprzedażowym w Polsce – sertralina, fluoksetyna i paroksetyna (według danych sprzedażowych IMS z okresu od lipca 2006 do czerwca 2009). W badaniach włączonych do przeglądu posługiwano się poniższymi skalami i kwestionariuszami oceny: skala oceny depresji Montgomery-Asberg (MADRS), skala oceny depresji Hamiltona (HAM-D), skala HARD (ang. Hamilton Anxiety Rating Diagram), skala depresji Becka BDI (ang. Beck Depression Inventory), geriatryczna skala oceny depresji GDS (ang. Geriatric Depression Scale), skala ogólnej oceny klinicznej CGI (ang. Clinical Global Impression), skala lęku Hamiltona (HAM-A), skala lęku COVI, skala FARD (ang. Ferreri Anxiety Rating Diagram), skala BAS (ang. Brief Anxiety Scale) oraz skala AMDP-5 (ang. Manual for the Assessment and Documentation of Psychopathology).<sup>2</sup>

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono: 6 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo m. in. zastosowania tianeptyny w leczeniu depresji, w tym w 3 przeglądach nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności tianeptyny w danym wskazaniu. Odnaleziono 10 randomizowanych badań klinicznych (RCT) spełniających kryteria włączenia do raportu: 4 badania, w których porównywano tianeptynę z fluoksetyną; 4 badania porównujące tianeptynę z paroksetyną i 2 badania porównujące tianeptynę z sertralina. Odnaleziono również dwie publikacje zawierające zalecenia i wytyczne praktyki klinicznej w przedmiotowym wskazaniu.<sup>2</sup>

### **Porównanie z fluoksetyną<sup>2</sup>**

W badaniu porównującym tianeptynę z fluoksetyną zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść fluoksetyny w odniesieniu do następujących punktów końcowych: nasilenie objawów depresji według skali MADRS (MD = 3,10; 95%CI: 0,98; 5,22; p = 0,011); remisja choroby według skali MADRS (RR = 0,57; 95%CI: 0,40; 0,82; p = 0,002); nasilenie objawów choroby według skali HARD (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); nasilenie objawów choroby według 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) i nasileniu objawów depresji według skali GDS; poprawa objawów choroby według skali CGI-I. W jednym z badań zaobserwowano również statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść tianeptyny dla nasilenia objawów choroby według skali CGI-S (MD = 0,3; p = 0,03).

### **Porównanie z paroksetyną<sup>2</sup>**

Nie wykazano żadnych statystycznie istotnych różnic pomiędzy tianeptyną a paroksetyną w odniesieniu do następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie według skali MADRS, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie według skali HAM-D, remisja choroby według skali HAM-D, nasilenie objawów depresji według skal MADRS, HAM-D, CGI-S, CGI-I i BDI oraz nasilenie objawów lękowych według skali HAM-A i BAS. Nie wykazano również różnicy pomiędzy tianeptyną i paroksetyną w czasie do uzyskania odpowiedzi na leczenie według skali MADRS (55,6 dnia vs 51,4 dnia, p = 0,30).

### **Porównanie z sertralina<sup>2</sup>**

Nie wykazano żadnych statystycznie istotnych różnic pomiędzy tianeptyną a sertralina w odniesieniu do następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie według skali MADRS, HAM-D, CGI-I oraz CGI-C, znacząca poprawa według skali CGI-C, doraźna terapia lekami przeciwłękowymi, nasilenie objawów depresji według skali MADRS, HAM-D i CGI-S, nasilenie objawów lęku według 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.

#### Badania wtórne<sup>2</sup>

W odnalezionych badaniach wtórnych nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w skuteczności lub bezpieczeństwie pomiędzy tianeptyną a fluoksetyną w leczeniu ostrej depresji; zgodnie z jednym z przeglądów tianeptyna jest co najmniej tak samo skuteczna jak fluoksetyna, paroksetyna i sertralina. Zgodnie z zaleceniami CINP 2007 (International College of Neuropsychopharmacology) 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 był korzystny dla tianeptyny (szczególnie w porównaniu do paroksetyny). Nie wykazano znaczących statystycznie różnic w porównaniu do fluoksetyny.

Zgodnie z wytycznymi francuskiej agencji HAS (Haute Autorité de Santé, 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).

#### Inne odnalezione informacje<sup>2</sup>

W procesie wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą oraz trzy badania RCT porównujące skuteczność tianeptyny i placebo. Wyniki wskazują, iż skuteczność terapii tianeptyną jest wyższa od terapii placebo.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Podczas leczenia tianeptyną obserwowano następujące działania niepożądane: często: jadłowstręt; 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 nieznaną: podczas leczenia tianeptyną lub wkrótce po jej odstawieniu zgłaszano przypadki myśli lub zachowań samobójczych (częstość nieznaną), bezsenność, senność, zawroty głowy, ból głowy, omdlenie, drżenia, tachykardia, skurcze dodatkowe, ból w klatce piersiowej, uderzenia gorąca, duszność, ból żołądka, ból brzucha, uczucie suchości błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia, wysypka grudkowo-plamkowa lub wysypka rumieniowata, świąd, pokrzywka, trądzik, ból mięśniowy, ból łędźwiowy; osłabienie, uczucie ściśniętego gardła.<sup>3</sup>

#### Porównanie z fluoksetyną<sup>2</sup>

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 chorych poddanych terapii tianeptyną. W grupie leczonej 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).

Nie wykazano żadnych statystycznie istotnych różnic pomiędzy tianeptyną a fluoksetyną w odniesieniu do innych punktów końcowych (również działań niepożądanych określonych jako

związanych z leczeniem, a także w odniesieniu do zgonu i częstości występowania prób i planów samobójczych).

#### Porównanie z paroksetyną<sup>2</sup>

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). 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).

Nie wykazano żadnych statystycznie istotnych różnic pomiędzy tianeptyną a paroksetyną w odniesieniu do innych punktów końcowych (również działań niepożądanych określonych jako związanych z leczeniem, także częstości występowania prób samobójczych i planów samobójczych).

#### Porównanie z sertralina<sup>2</sup>

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 według skali AMDP-5. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do zaburzeń snu i czujności, zaburzeń łaknienia i utraty libido, zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, zaburzeń pracy układu krążenia i układu oddechowego, zaburzeń neurovegetatywnych, zaburzeń neurologicznych oraz innych dolegliwości somatycznych.

#### Inne odnalezione informacje<sup>2</sup>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy badania porównujące skuteczność tianeptyny względem placebo oraz jeden przegląd systematyczny. Bezpieczeństwo tianeptyny nie różniło się od placebo. W jednym z odnalezionych badań stwierdzono wyższą częstość występowania bólów głowy w przypadku stosowania tianeptyny w porównaniu do placebo.

### **Efektywność kosztowa**

Celem analizy producenta było porównanie kosztów stosowania tianeptyny (Coaxil®, Servier) z sertralina, fluoksetyną i paroksetyną w leczeniu zespołów depresyjnych. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której jako komparatory wskazano 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 według danych sprzedażowych IMS z okresu od czerwca 2005 do maja 2010).<sup>2</sup>

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). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).<sup>2</sup>

Podczas procesu weryfikacji raportu nastąpiła dwukrotna zmiana w refundacji oraz limicie dla preparatu Coaxil. Podmiot odpowiedzialny przysłał aktualizację analizy ekonomicznej, jednak

ze względu na zmianę sposobu refundacji leku w dniu 29 grudnia 2011 r., aktualizacja ta również nie przedstawia obowiązujących danych.<sup>2</sup>

Dane kosztowe uwzględnione w aktualizacji analizy producenta oszacowane z uwzględnieniem limitów refundacyjnych z wykazu leków refundowanych z dnia 16 listopada 2011 r. :<sup>2</sup>

Dopłaty NFZ do 1 opakowania tianeptyny, fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny wynosiły odpowiednio: ■ PLN, ■ PLN, ■ PLN, ■ PLN; koszt dziennej terapii z perspektywy płatnika publicznego wynosił: ■ PLN dla tianeptyny oraz ■ PLN dla fluoksetyny oraz ■ PLN dla paroksetyny i sertraliny; koszt terapii 6-tygodniowej z perspektywy płatnika publicznego wynosił: ■ PLN dla tianeptyny oraz ■ PLN dla fluoksetyny oraz ■ PLN dla paroksetyny i sertraliny. Koszt terapii rocznej z perspektywy płatnika publicznego wynosił: ■ PLN dla tianeptyny, ■ PLN dla fluoksetyny, ■ PLN dla paroksetyny oraz ■ PLN dla sertraliny.

Zmiana poziomu refundacji preparatu Coaxil

Na dzień 3 stycznia 2011 r. limit dla preparatu Coaxil ustalony jest na poziomie 12,90 PLN, cena detaliczna wynosi 26,99 PLN, a dopłata NFZ do 1 opakowania - 9,03 PLN. Obecnie koszty refundacji tianeptyny są niższe (poziom refundacji preparatu wzrósł z 50% do 70% przy jednoczesnym obniżeniu limitu w porównaniu do danych kosztowych uwzględnionych w analizie producenta).

### **Wpływ na budżet płatnika**

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia 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). Populację docelową stanowią pacjenci wymagający terapii dostępnymi w Polsce lekami przeciwdepresyjnymi (grupa N06A). Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo ze względu na współpłacenie, wyniki przedstawiono z perspektywy pacjenta.<sup>2</sup>

Z danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny wynika że, rocznie w Polsce na doustne leki przeciwdepresyjne wydaje się ok. ■ PLN, w tym wydatki refundacyjne NFZ wynoszą ok. ■ PLN, natomiast dopłaty pacjentów – ok. ■ PLN (czerwiec 2009 – maj 2010).

Dane ze zaktualizowanej BIA podmiotu odpowiedzialnego<sup>2</sup>

W aktualizacji analiz, uwzględniając nowsze dane IMS oraz stan refundacji na dzień wprowadzonych w dniu 16.11.2011 nowych limitów refundacyjnych) prognozowany udział tianeptyny w rynku leków przeciwdepresyjnych w Polsce oszacowano na ■ w 2011, ■ w 2012 oraz ■ w 2013 roku. Dane z okresu październik 2010 – wrzesień 2011 wskazują na udział tianeptyny na poziomie poniżej ■. Przy sprzedaży na poziomie z ostatniego roku (ok. ■ opakowań) i dopłatach NFZ wynikających z wprowadzenia w dniu 16.11.2011 nowych limitów refundacyjnych, roczne obciążenia NFZ związane z refundacją tianeptyny wyniesie ok. ■ PLN.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Rekomendacje kliniczne<sup>2</sup>

Odnaleziono łącznie 8 rekomendacji klinicznych, z czego jedna rekomendacja zaleca stosowanie tianeptyny w I linii leczenia depresji. Pozostałe rekomendacje: NICE-The National Institute for Health and Clinical Excellence, Wielka Brytania, 2009; ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement), USA 2009; British Association for Psychopharmacology, Wielka Brytania, 2008; AMDA (American Medical Directors Association) USA, 2005; RANZCP (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists) Australia, Nowa Zelandia, 2004 wymieniają leki z grupy SSRI jako skuteczne w leczeniu depresji.

CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments), Kanada 2009 zaleca tianeptinum w dawce 25–50 mg w I linii leczenia depresji.

Według APP (American College of Physicians, USA, 2008) dokonując wyboru leku należy mieć na uwadze przede wszystkim skuteczność oraz bezpieczeństwo. W leczeniu I rzutu leki antydepresyjne mają porównywalną skuteczność u większości pacjentów. NGC (Kaiser Permanente Care Management Institute, USA, 2006) jako leki I rzutu wymienia równorzędnie: SSRI, leki trójcykliczne, SNRI, inhibitory zwrotnego wychwyty norepinefryny lub antagoniści dopaminy.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych <sup>2</sup>

Odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania preparatu Coaxil ze środków publicznych.

HAS (Haute Autorité de Santé), 2001 r.:

Wniosek dotyczący ponownej refundacji leku - weryfikacji dotyczącej utrzymania leku na liście refundacyjnej (we Francji po 5 latach) we wskazaniu leczenie depresji uogólnionej. Przytoczone przez SMR (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%.

Z odnalezionych danych wynika, że Coaxil jest refundowany w 10 krajach europejskich na poziomie od 50% do 100%: Austrii, Bułgarii, Czechach, Estonii, Francji, Litwie, Luksemburgu, Łotwie, Rumunii i na Słowacji. <sup>2</sup>

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18 grudnia 2009 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-159/GB/09) oraz pisma z dnia 1 grudnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-18/GB/11), odnośnie przygotowania 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 oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego Coaxil® (Tianeptyna) we wskazaniu: leczenie zespołów depresyjnych z wykazu świadczeń gwarantowanych.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego Coaxil® (Tianeptyna) we wskazaniu: leczenie zespołów depresyjnych z wykazu świadczeń gwarantowanych.
2. Raport AOTM-OT-0284, Leczenie zespołów depresyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego tianeptinum (Coaxil®), Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 2012.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.
4. Aktualizacja raportu AOTM- OT-0284 – Prezentacja: Tianeptinum (Coaxil®), Leczenie zespołów depresyjnych; Rada Konsultacyjna, Warszawa dn. 16 stycznia 2012 r.