



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)

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych chlorowodorku bupropionu (Wellbutrin XR®) w leczeniu depresji typu MDD (major depressive disorder).

Uzasadnienie rekomendacji

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.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-4650-6132-1/CK/08) z dnia 3 stycznia 2008r., na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych złożonym w Ministerstwie Zdrowia.

Problem zdrowotny

Depresja jest stanem chorobowym objawiającym się długotrwałym obniżeniem nastroju, zniechęceniem, brakiem energii życiowej, utratą zainteresowań, przygnębieniem, smutkiem, apatią, a w ciężkich stanach nawet pojawieniem się myśli samobójczych. Ponadto stwierdza się również obecność objawów przedmiotowych, jak spowolnienie psychoruchowe, niekiedy podniecenie, wycofanie się z kontaktów z innymi oraz objawy wegetatywne (bezsenna i utrata łaknienia). [1]

Depresja typu MDD jest rodzajem depresji, który identyfikuje się, gdy w ciągu dwóch tygodni wystąpi co najmniej pięć spośród wymienionych poniżej objawów, w tym przynajmniej jeden z dwóch wymienionych jako pierwsze: obniżenie nastroju (u młodocianych może to być drażliwość), wyraźne zmniejszenie zainteresowań lub satysfakcji z wykonywanych czynności, wyraźna zmiana masy ciała (utrata lub wzrost masy ciała powyżej 5%) połączona ze zwiększonym lub zmniejszonym łaknieniem, bezsenność lub wzmożona senność, pobudzenie lub zahamowanie ruchowe, zmęczenie (poczucie utraty energii), poczucie małej wartości lub nieuzasadnionej winy, zaburzenia koncentracji lub trudności z podejmowaniem decyzji, nawracające myśli o śmierci lub samobójstwie. [1]

Nieleczony epizod depresji trwa średnio 10 miesięcy. U około 75% chorych w ciągu 6 miesięcy po pierwszym epizodzie depresji występuje kolejny. U połowy chorych występuje całkowita remisja choroby, u 30% częściowa, u 20% choroba występuje w postaci przewlekłej. Depresja wg WHO jest

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



czwartym najpoważniejszym problemem zdrowotnym na świecie. Szacuje się, że około 150 milionów osób (dane z 2003 roku) cierpi na depresję, a roczna chorobowość szacowana jest na 5,8% wśród mężczyzn i 9,5% wśród kobiet. 25% epizodów tej choroby trwa krócej niż jeden miesiąc. 50% ustępuje przed upływem trzech miesięcy. Depresja ma skłonność do nawrotów. Na depresję częściej chorują kobiety niż mężczyźni. [1]

Obecna standardowa terapia

Postępowaniem pierwszego rzutu w epizodzie depresyjnym o umiarkowanym lub głębokim nasileniu jest stosowanie jednego z leków przeciwdepresyjnych w monoterapii. W przypadku wystąpienia łagodnego epizodu depresyjnego można zastosować jedynie psychoterapię bez towarzyszącej farmakoterapii. Dobre wyniki leczenia stosuje się u 70-80% pacjentów. Najlepsze efekty uzyskuje się łącząc farmakoterapię z psychoterapią. [1]

Głównymi grupami leków przeciwdepresyjnych są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (imipramina, amitryptylina), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (wenlafaksyna), inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (reboksetyna), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, escitalopram) i inne leki, np. inhibitory monoamino oksydazy. [1]

Proponowana terapia

Bupropion jest selektywnym inhibitorem neuronalnego wychwytu amin katecholowych (noradrenaliny i dopaminy) z minimalnym wpływem na wychwyt serotoniny, który nie hamuje monoamino oksydazy. Dokładny mechanizm działania leku nie jest znany. Najprawdopodobniej odbywa się on poprzez mechanizm noradrenergiczny lub dopaminergiczny. Pełne działanie przeciwdepresyjne preparatu Wellbutrin XR, podobnie jak w przypadku większości leków przeciwdepresyjnych, może nie być zauważalne aż do kilkunastu tygodni leczenia. [2] Bupropion jest zarejestrowany w leczeniu depresji, natomiast wniosek dotyczy depresji typu MDD. [1, 2]

Zalecana dawka wynosi 150 mg podawanych jeden raz na dobę. W przypadku braku poprawy po 4 tygodniach dawka może zostać zwiększona do 300mg, również podawanych raz na dobę. Należy zachować 24-godzinną przerwę między dawkami. Pacjentów z depresją należy leczyć przez okres co najmniej 6-miesiący w celu upewnienia się, że nie występują już objawy choroby. [2]

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody wskazują, że bupropion jest istotnie skuteczniejszy od placebo w kontroli depresji mierzonej za pomocą kwestionariuszy HAM-D, CGI-I oraz IDS-IRV-30 lub IDS-C-30 – różnice są istotne statystycznie i klinicznie. [1,4]

Jednakże w porównaniu do wenlafaksyny, bupropion jest istotnie mniej skuteczny w zakresie odpowiedzi na leczenie – efektywność jest mniejsza (RRR) o 30%, w zakresie indukcji remisji depresji efektywność mniejsza (RRR) o 25% oraz w zakresie kontroli nasilenia objawów mierzonych za pomocą kwestionariusza MADRS. Różnice mierzone innymi kwestionariuszami były nieistotne statystycznie. [1,4]

Ponadto, w porównaniu do escitalopramu, bupropion nie wykazał przewagi w żadnym z obserwowanych punktów końcowych, mierzonych kwestionariuszami HAM-D i CGI-I. [1,4]

Bupropion natomiast wykazuje przewagę nad wenlafaksyną i escitalopramem w zakresie poprawy funkcji seksualnych. [1,4]

Bezpieczeństwo terapii

Podczas stosowania bupropionu istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego związane z obecnością czynników predysponujących, przede wszystkim z równoczesnym stosowaniem innych leków obniżających próg pobudliwości drgawkowej (np. leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, przeciwmalaryczne, tramadol, teofilina, steroidy działające ogólnoustrojowo, chinoliny i leki przeciwhistaminowe działające uspokajająco), ale również

z uzależnieniem od alkoholu, z urazami głowy w wywiadzie, cukrzycą leczoną lekami hipoglikemizującymi lub insuliną, stosowaniem leków stymulujących lub zmniejszających apetyt. [2]

Stosowanie bupropionu bardzo często wiąże się z bólami głowy, bezsennością oraz objawami ze strony przewodu pokarmowego: suchością w ustach, nudnościami i wymiotami. Ponadto, często występują inne objawy neurologiczne, jak zawroty głowy, drżenia głowy i kończyn, pobudzenie drażliwość, zaburzenia widzenia i szum w uszach. Bupropion może również powodować istotne wyżki ciśnienia krwi, objawy skórne oraz ogólne osłabienie. [2]

FDA zwraca uwagę na możliwość zwiększenia ryzyka myśli i zachowań samobójczych u dorosłych i dzieci stosujących leki przeciwdepresyjne, w tym bupropionu. [3]

Bupropion częściej niż escitalopram wywołuje drażliwość, nudności oraz zaparcia, natomiast rzadziej, niż escitalopram lub wenlafaksyna, powoduje nadmierną senność oraz zmęczenie. [1,4]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiona analiza ekonomiczna zawiera kontrowersyjne założenia dotyczące praktyki klinicznej, efektywności klinicznej komparatorów oraz miary efektywności kosztowej. Wprowadzenie bupropionu jako leku III rzutu w terapii depresji wiązało się z dodatkowym kosztem ok. 125 zł za dzień bez objawów depresji. Jest prawdopodobne, że terapia bupropionem, jako lekiem mniej efektywnym a droższym od wenlafaksyny, jest strategią zdominowaną. [1]

Analiza wpływu na budżet, oparta na podobnych założeniach, wskazuje że wprowadzenie finansowania ze środków publicznych na zasadach proponowanych przez wnioskodawcę wiązałyby się z dodatkowymi kosztami ok. 3,5 mln zł w pierwszym roku, ok. 7 mln w drugim i ponad 10 mln zł ponoszonymi przez płatnika publicznego. [1]

Piśmiennictwo:

1. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Wellbutrin
3. FDA ALERT [07/2005] – Suicidal Thoughts or Actions in Children and Adults
4. Dhillon S., Lily P.H.: Bupropion: A review of its use in the management of major depressive disorder, Drugs 2008.