

**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**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna^a 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 wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI).

Uzasadnienie rekomendacji

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 wychwytu 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.

Tryb przygotowania rekomendacji

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

Problem zdrowotny

Depresja jest stanem chorobowym objawiającym się długotrwałym obniżeniem nastroju, zniechęceniem, brakiem energii życiowej, utratą zainteresowań, przygnębieniem, smutkiem, apatią, a w ciężkich stanach również pojawieniem się myśli samobójczych. Ponadto stwierdza się obecność objawów przedmiotowych, jak spowolnienie psychoruchowe, niekiedy podniecenie, wycofanie się z kontaktów z innymi oraz objawy bezsenności i utratę łaknienia. Można ją podzielić na epizod depresyjny (F.32 w klasyfikacji ICD – 10) oraz zaburzenia depresyjne nawracające (F.33 w klasyfikacji ICD – 10).^{1,2}

Zaburzenia afektywne należą do najczęściej występujących chorób psychicznych i występują u około 10% populacji. Na różne postacie depresji, jak się szacuje, choruje około 5% ludzi. Kobiety chorują na depresję dwukrotnie częściej niż mężczyźni. Częstość występowania wzrasta z wiekiem.¹

Występowanie depresji w Polsce ocenia się na 1 – 2 % populacji, t.j. ok. 500 tys. chorych, z czego leczy się farmakologicznie ok. 300 tys. Szacunkowa liczba zachorowań wynosi ok. 30 tys. osób rocznie.^{3,4}

^a Rada Konsultacyjna działa na podstawie Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, późn. zm. (Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135) oraz w trybie określonym w Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. 2009 nr 118 poz. 989).

Prawidłowo prowadzone leczenie farmakologiczne może prowadzić do całkowitej remisji objawów epizodu depresji lub do długotrwałej remisji, dobrego funkcjonowania psychospołecznego i zapobiegać przedwczesnemu zgonowi z powodu powikłań somatycznych i prób samobójczych, które dotyczą ok. 15-20% chorych z depresją.⁴

Leczenie depresji polega m. in. na indywidualnym doborze leku i umożliwia większości pacjentów powrót do normalnego funkcjonowania. Dostępność leków przeciwdepresyjnych o różnych mechanizmach działania umożliwia uzyskanie dobrego wyniku leczenia u większej liczby pacjentów.³

Obecna standardowa terapia

W przypadku łagodnego epizodu depresyjnego stosowana jest psychoterapia.^{6,7}

Obecnie w Polsce leczenie przeciwdepresyjne polega na podawaniu leków selektywnie hamujących zwrotny wychwyt serotoniny (SSRI), leków hamujących wychwyt serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz leków będących nieselektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego monoamin (TLPD).^{6,7}

W wytycznych postępowania klinicznego w profilaktyce depresji okresowo nawracającej, jako możliwości terapeutyczne wskazuje się TLPD (amitryptylina, imipramina, dezipramina), SSRI (fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram, escitalopram), SNRI (wenlafaksyna, milnacipram), SDRI (buspiron), mirtazapinę oraz moklobemid.^{6,7,8}

W leczeniu pierwszorazowym epizodu depresyjnego zaleca się monoterapię SSRI z uwagi na porównywalną skuteczność z TLPD i mniejszą liczbę działań niepożądanych. Wenlafaksyna i mirtazapina są preferowanymi lekami przeciwdepresyjnymi w przypadku leczenia depresji o dużym nasileniu, bez objawów psychotycznych. Gdy występuje częściowa lub niezadowalająca odpowiedź na leczenie należy rozważyć dołączenie drugiego leku przeciwdepresyjnego o odmiennym mechanizmie działania lub innego preparatu (Lit, T4, Olanzapina, Buspiron).^{6,7}

Proponowana terapia

Trazodon jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny oraz antagonistą receptorów 5-HT₂ (SARI), których pobudzenie prowadzi zazwyczaj do bezsenności, lęku, pobudzenia psychoruchowego i zaburzeń sfery seksualnej.^{7,3,4}

W przeciwieństwie do innych leków psychotropowych, trazodon może być stosowany u pacjentów z jaskrą i zaburzeniami w oddawaniu moczu. Ponadto nie wywiera on działania pozapiramidowego, nie nasila przekąźnictwa adrenergicznego, a także jest pozbawiony działania cholinolitycznego, dzięki czemu nie działa na mięsień sercowy w sposób typowy dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.⁷

Trazodon stosowany jest u pacjentów dorosłych w zaburzeniach depresyjnych o różnej etiologii, w tym depresji przebiegającej z lękiem. Działanie terapeutyczne leku ujawnia się po ok. tygodniu stosowania.⁷

Trazodon stosuje się w dawce 75-150mg/dobę (do 100mg u pacjentów wyniszczonych lub w podeszłym wieku) w jednej dawce wieczorem przed snem. Dawkę można stopniowo zwiększać do 300mg/dobę w dwóch dawkach, a w przypadku hospitalizacji do 600mg/dobę w dawkach podzielonych.⁷

Wniosek o finansowanie ze środków publicznych dotyczy tabletek o przedłużonym uwalnianiu 75mg i 150mg.⁷

Skuteczność proponowanej terapii

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy skuteczności mierzonej skalą HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) pomiędzy trazodonem, a trazodonem CR.⁸

W większości badań włączonych do analizy trazodon okazał się bardziej skuteczny niż placebo, w odniesieniu do zmniejszenia nasilenia depresji w skali HAM-D, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz poprawy wyniku w skali CGI (Clinical Global Impression).⁸

Trazodon wykazuje podobną skuteczność jak leki przeciwdepresyjne o innym mechanizmie działania. Niewielkie różnice odnotowywane w poszczególnych badaniach wydają się być raczej

odzwierciedleniem indywidualnych różnic w odpowiedzi na określony lek, niż faktycznych różnic w jego aktywności w dużych populacjach chorych.⁸

W opinii ekspertów trazodon mógłby być cennym uzupełnieniem stosowanych obecnie leków przeciwdepresyjnych.^{3,4}

Bezpieczeństwo terapii

Trazodon charakteryzuje się dość dobrym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu do placebo powoduje wzrost ryzyka wycofania się pacjenta z badania z powodu działań niepożądanych. W porównaniu do wenlafaksyny, w grupie leczonej trazodonem wykazano wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie stosowania, mierzonym utratą pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych pomiędzy grupami otrzymującymi trazodon SSRI, leki selektywnie hamujące zwrotny wychwyt noradrenaliny, TLPD lub wenlafaksynę. Nie stwierdzono także znamienych statystycznie różnic pomiędzy trazodonem a TLPD i czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi w odniesieniu do ryzyka popełnienia samobójstwa oraz odsetka zgonów.⁸

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna Wnioskodawcy ma ograniczoną wiarygodność. Została ona opracowana jako analiza minimalizacji kosztów stosowania trazodonu CR z założeniem 50% odpłatności pacjenta, dla jednodniowego horyzontu czasowego. W analizie nie przedstawiono całkowitych kosztów stosowania trazodonu CR, a jedynie koszt leku w przeliczeniu na dopuszczalną dawkę dzienną (DDD). W perspektywie płatnika publicznego koszt terapii trazodonem CR jest niższy niż terapii tianeptyną, porównywalny z kosztem terapii wenlafaksyną oraz mianseryną oraz wyższy od pozostałych analizowanych leków przeciwdepresyjnych. W poszerzonej perspektywie płatnika (NFZ + pacjent) terapia trazodonem jest tańsza od terapii wenlafaksyną, tianeptyną, mianseryną, moklobemidem oraz lekami z grupy TLPD i SSRI.⁸

Przedstawiona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet zakłada 50% refundację Trittico CR oraz przejście w kolejnych dwóch latach 30% i 50% rynku leków zawierających tianeptynę i wenlafaksynę, również refundowanych na poziomie 50%. Zakłada ponadto koszt DDD dla obu dawek Trittico CR na poziomie ■■■ zł, który jest niższy niż średnia cena DDD leków przeciwdepresyjnych refundowanych w 50% ze środków publicznych, t.j. 3,01 zł. Na podstawie niniejszej analizy można przypuszczać, iż finansowanie ze środków publicznych preparatu Trittico CR w leczeniu depresji, w założony przez wnioskodawcę sposób, wymagałoby dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego na poziomie od 2,8 do 3,7 mln zł w okresie dwuletnim.⁸

Biorąc pod uwagę dużą liczbę osób wymagających leczenia depresji, przydatność trazodonu w leczeniu tej choroby oraz brak danych wskazujących na lepszą efektywność kliniczną tego leku w porównaniu do leków obecnie stosowanych w leczeniu depresji, Rada zajęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. Pankiewicz O., Kwaskowski A., Jagodzińska K., Ryś P., Przegląd systematyczny. Porównanie trazodonu oraz trazodonu CR z pozostałymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu depresji w Polsce. Kraków 2008
2. www.portalmed.pl
3. Opinia prof. dr hab. Marka Jaremy, Krajowego Konsultanta w dziedzinie psychiatrii, z dnia 25 czerwca 2009 r
4. Opinia prof. dr hab. Janusza Rybakowskiego, Kierownika Kliniki Psychiatrii Dorosłych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, z dnia 3 sierpnia 2009 r
5. Rybakowski J., et al., „Standardy leczenia chorób afektywnych”, Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2007, 23, 7-61
6. Pużyński S., Depresja lekooporna – definicja, ocena i sposoby klasyfikacji. Przegląd aktualnych koncepcji, www.mp.pl, Październik 2008
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trittico CR
8. Materiały przedstawione przez Wnioskodawcę