



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
priemonių kompensavimo komisijai

I

Nr.

Nr.

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

**BRINTELLIX** (vortioksetinas), plėvele dengtos tabletės, 5 mg ir 10mg, N28

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Brintellix skirtas vartoti suaugusiems didžiosios depresijos epizodams gydyti.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Depresijos epizodas arba pasikartojantis depresinis sutrikimas:

Vidutinio sunkumo depresijos epizodas F32.1;

Sunkios depresijos epizodas be psichozės simptomų F32.2;

Pasikartojantis depresinis sutrikimas, vidutinio sunkumo depresijos epizodas F33.1;

Pasikartojantis depresinis sutrikimas, sunkios depresijos epizodas be psichozės simptomų F33.2

*Pastaba: Būtina patikslinti, kokie TLK-10-AM kodai atitinka registruotą vaisto indikaciją.*

1.4. Siūlomi apribojimai

Tik suaugusiems, kai bent po vieno gydymo skirtu antidepresantu nebuvo tinkamo atsako. Skiria ir išrašo gydytojas psichiatras.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

## 2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė – psichoanaleptikai, kiti antidepresantai, ATC kodas – N06AX26.

Veikimo mechanizmas

Manoma, kad vortioksetino veikimo mechanizmas yra susijęs su tiesioginiu serotoninerinių receptorių aktyvumo moduliavimu ir serotonino nešiklio slopinimu.

Dozavimas

Pradinė ir rekomenduojama vortioksetino dozė jaunesniems kaip 65 metų suaugusiems žmonėms yra 10 mg vieną kartą per parą. Atsižvelgiant į individualų paciento atsaką, dozę galima padidinti iki didžiausios vieną kartą per parą vartojamos 20 mg dozės arba sumažinti iki mažiausios vieną kartą per parą vartojamos 5 mg dozės. Išnykus depresijos simptomams, rekomenduojama gydyti ne trumpiau kaip 6 mėnesius, kad sustiprėtų antidepresinis atsakas.

## 2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziniškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Brintellix veiklioji medžiaga vortioksetinas pagal ATC klasifikaciją priklauso jau įrašytai vaistinių preparatų grupei su tuo pačiu ATC ketvirtu lygmeniu („kiti antidepresantai“), tačiau su skirtingu veikimo mechanizmu. Šiam vaistui būdingas kitoks veikimo mechanizmas, nei dabar kompensuojamų vaistų. Toms pačioms indikacijoms skirti vaistiniai preparatai jau yra kompensuojami.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

**REVIVE:** *Montgomery SA et al. Randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. Hum Psychopharmacol. 2014 Sep;29(5):470-82.*

**12541A:** *Katona C et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2012 Jul;27(4):215-23.*

**11492A:** *Alvarez E et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2012 Jun;15(5):589-600.*

**Meta-analizė:** *RS McIntyre, et al. The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. Int J Neuropsychopharmacol (2016) 19(10): 1–9*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
REVIVE, 2014	1	0		1		0	1	3
12541A, 2012	1	0		1		0	1	3
11492A, 2012	1	0		1		0	1	3
McIntyre, 2016	1	0		1		0	0	2

\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų

\*\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- **REVIVE, 2014**

Randomizuotas, dvigubai aklas, 12 sav. trukmės tyrimas, lyginantis vortioksetino (10-20 mg/dieną) ir agomelatino (25-50 mg/dieną) efektyvumą ir toleravimą pacientams, sergantiems depresija, kuriems anksčiau skirta serotonino reabsorbcijos inhibitorių/serotonino -noradrenalino reabsorbcijos inhibitorių monoterapija buvo neveiksminga.

Tyrime dalyvavo 18-75 m. amžiaus pacientai, kuriems diagnozuota depresija ar buvo pasitaikęs bent vienas depresijos epizodas, kurių MADRS  $\geq 22$  ir kuriems ankstesnis gydymas buvo neveiksmingas ar tik dalinai veiksmingas. Pacientai randomizuoti į dvi grupes: vortioksetino (n= 255) ir agomelatino (n=246). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo MADRS pokytis (Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skalė) po 8 sav. Tyrimo tikslas buvo įvertinti, ar vortioksetinas nėra prastesnis už agomelatimą, o tai įrodžius, įvertinti, ar yra geresnis. Antrinės vertinamosios baigtys buvo atsako, remisijos dažnis, nerimo simptomai (Hamiltono nerimo skalė), su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, produktyvumas (klausimynas), šeimos veiknumas (depresijos ir šeimos veiknumo skalė). Iš anksto buvo numatyta, kad vortioksetinas bus ne prastesnis už agomelatimą, jeigu skirtumo tarp vortioksetino ir agomelatino grupių viršutinė 95% patikimumo intervalo riba, vertinant pagal MADRS po 8 mėn., neviršys +2.

Nustatyta, kad pagal pagrindinę vertinamąją baigtį vortioksetinas yra ne prastesnis už agomelatimą, vidutinis skirtumas -2,2 MADRS balo ( $p < 0,01$ ). Kadangi viršutinė 95 % patikimumo intervalo riba ne tik neviršijo +2 MADRS, bet ir buvo mažesnė už 0, nustatyta, kad vortioksetinas yra statistiškai patikimai geresnis už agomelatimą. Vertinant antrines vertinamąsias baigtis, atsako ir remisijos dažnį po 8 ir 12 savaičių, taip pat vertinant pagal MADRS, Hamiltono nerimo skalę, produktyvumo klausimyną vortioksetinas buvo statistiškai patikimai geresnis už agomelatimą. Po 12 tyrimo savaičių vortioksetino grupėje nerimas sumažėjo labiau nei agomelatino grupėje, vertinant pagal Hamiltono nerimo skalę ( $p < 0,005$ ).

- **12541A, 2012**

Randomizuotas, dvigubai aklas, 8 sav. trukmės, placebo kontroliuojamas tyrimas, su duloksetino referentine grupe, siekiant nustatyti vortioksetino efektyvumą ir saugumą senyviems pacientams, sergantiems pasikartojančia depresija. Tyrime dalyvavo ne jaunesni nei 65 m. pacientai, kuriems diagnozuota pirminė depresija, MADRS >26 balų, bent 4 sav. besitęsiantis depresijos epizodas ir jau buvęs bent 1 depresijos epizodas iki 60 m. amžiaus. Pacientai randomizuoti į 3 grupes: vortioksetino (5 mg per dieną, n=156), duloksetino (60 mg per dieną, n=151) ir placebo (n=145). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo 24-ių klausimų Hamiltono depresijos testo (HAM-D24) pokytis (balais). Pagal pagrindinę vertinamąją baigtį po 8 savaitių vortioksetino grupėje stebėtas statistiškai patikimai didesnis pagerėjimas pagal HAM-D24 skalę lyginant su placebo (-3,3 punkto, p=0,0011). Vortioksetino didesnis efektyvumas pasireiškė ir vertinant 6-ą sav., tačiau 4-ą savaitę statistiškai reikšmingai nuo placebo nesiskyrė. Duloksetinas buvo efektyvesnis nei placebo vertinant pagal HAM-D24 skalę (-17 vs -10,3; p<0,0001). Vortioksetinas tiesiogiai su duloksetinu lygintas nebuvo.

- **11492A, 2012**

Randomizuotas, dvigubai aklas, 6 sav. trukmės, placebo kontroliuojamas tyrimas. Pacientai pagal MADRS buvo vertinami nuo tyrimo pradžios iki 6 savaitės. Tyrėjai turėjo dalyvauti vertinimo mokymuose siekiant padidinti vertinimų patikimumą, paciento vertinimą atlikdavo tas pats tyrėjas. Efektyvumo analizė atlikta modifikuotu ITT principu, į FAS grupę įtraukti visi bent vieną tyrimo vaistų dozę (*angl. all-patients-treated set, APTS*) pacientai, kurie turėjo tinkamą pradinį įvertinimą ir bent vieną tinkamą vėlesnį pirminio efektyvumo kintamojo įvertinimą (MADRS bendras įvertinimas).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo MADRS bendro įvertinimo pasikeitimas 6-ą savaitę nuo pradinio įvertinimo.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo tęstinis MADRS bendras įvertinimas (pradžioje, 1, 2, 3, 4, 5 ir 6 savaitės), HAM-D<sub>24</sub> bendro įvertinimo pasikeitimas 6 savaitę nuo pradinio, HAM-A bendro įvertinimo pasikeitimas, CGI-I ir CGI-S įvertinimų pasikeitimai, Atsakas (MADRS ar HAM-D24 pagerėjimas ≥50% nuo pradinio ar CGI-I ≤2), Remisija (MADRS bendras įvertinimas ≤10, HAM-D17≤7 ar CGI-S≤2).

- MaIntyre meta-analizė, 2016

Atlikta 3 randomizuotų, dvigubai aklių, placebo kontroliuojamų 8 sav. trukmės tyrimų su vortioksetinu (5-20 mg/d) skirtu didžiajai depresijai gydyti meta-analizė, atskirai nagrinėti 2 tyrimai, kurių metu skirtas duloksetinas. Ši meta-analizė parodė, kad tyrimų metu bendras vidutinis skirtumas, palyginti su placebo poveikiu, buvo statistiškai reikšmingas: -2,3 balo (p = 0,007), -3,6 balo (p<0,001) ir -4,6 balo (p<0,0001) atitinkamai vartojant 5 mg, 10 mg ir 20 mg paros dozę; 15 mg paros dozės poveikis meta-analizės metu nuo placebo poveikio statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau vidutinis skirtumas, palyginti su placebo poveikiu, buvo -2,6 balo. Vortioksetino veiksmingumą patvirtino ir apibendrinta į gydymą reagavusių pacientų analizė, kuri parodė, kad į gydymą reagavo 46-49% vortioksetino ir 34% placebo vartojusių ligonių (p<0,01; NRI analizė).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Nepageidaujami reiškiniai dažniausiai buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir pasireiškė per pirmąsias dvi gydymo savaites. Labai dažnai stebėtas pykinimas, dažnai – viduriavimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, svaigulys, nenormalūs sapnai. Nedažnai pasitaikė veido ir kaklo paraudimas, prakaitavimas naktimis. Po vaisto registracijos pranešta apie hiponatremiją, serotonino sindromą, kurių dažnis nežinomas.

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrūpiui	7 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrūpiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*\*Pacientų pogrūpis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

#### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų

Vortioksetinas yra nauja veiklioji medžiaga su įvairialypiu veikimo mechanizmu suaugusiųjų žmonių didžiosios depresijos epizodams gydyti.

Klinikinių tyrimų metu vortioksetino efektyvumas ir saugumas buvo lygintas su placebo ir agomelatinu. Tyrimai parodė, kad vortioksetinas buvo pranašesnis už placebo (vertinant pagal MADRS skalę) gydant depresijos epizodą. Palyginamasis tyrimas su agomelatinu parodė, kad vortioksetinas yra pranašesnis už agomelatiną.

Taip pat būtina atkreipti dėmesį, kad pateikti vortioksetino tyrimai yra trumpalaikiai, ilgiausias 12 sav., o gydymą rekomenduojama tęsti ne mažiau 6 mėn. Taip pat nepateikta duomenų apie gydymo efekto trukmę.

Šiuo metu kompensuojama įvairių antidepresantų, o klinikiniuose tyrimuose vortioksetinas buvo lygintas tik su agomelatinu, ir jo efektyvumas palyginus su kitais preparatais yra nežinomas.

Todėl Tarnybos nuomone, vortioksetinas suteikia papildomą pasirinkimą su panašia kaip jau kompensuojamų preparatų terapine nauda.

Tarnyba taip pat rekomenduoja patikslinti TLK-10-AM kodus, kurie atitinka registruotą vaisto indikaciją.

Žemiau lentelėje pateikti kitų agentūrų sprendimai:

Agentūra (šalis)	Sprendimas
TLV (Švedija)	Subsidized only for patients who tested, but did not achieve the treatment goals with at least one antidepressant drug and discontinued treatment. <a href="https://www.tlv.se/Upload/Beslut_2014/bes141125-brintellix.pdf">https://www.tlv.se/Upload/Beslut_2014/bes141125-brintellix.pdf</a>
HAS (Prancūzija)	The actual benefit of BRINTELLIX is moderate. BRINTELLIX does not provide clinical added value (CAV V) in the treatment of major depressive episodes in adults.

	<p>Recommends inclusion on the list of reimbursable products for supply by pharmacists and for hospital use.</p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/brintellix_summary_ct13896.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/brintellix_summary_ct13896.pdf</a></p>
SMC (Škotija)	<p>SMC restriction: patients who have experienced an inadequate response (either due to lack of adequate efficacy and/or safety concerns/intolerability) to two or more previous antidepressants.</p> <p><a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1158_16_vortioxetine_Brintellix/vortioxetine_Brintellix">http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1158_16_vortioxetine_Brintellix/vortioxetine_Brintellix</a></p>
NICE (Jungtinė karalystė)	<p>Vortioxetine is recommended as an option for treating major depressive episodes in adults whose condition has responded inadequately to 2 antidepressants within the current episode.</p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/TA367/chapter/1-Guidance">https://www.nice.org.uk/guidance/TA367/chapter/1-Guidance</a></p>
IQWiG (Vokietija)	<p>There was therefore no hint of an added benefit of vortioxetine in comparison with the ACT in the acute treatment of patients with major depressive episodes; an added benefit is therefore not proven</p> <p><a href="https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-16-vortioxetine-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.6723.html">https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-16-vortioxetine-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.6723.html</a></p>
CADTH (kanada)	<p>Gamintojas savanoriškai atsiėmė paraišką.</p> <p><a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/tracking/cdr_SR0402_Trintellix.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/tracking/cdr_SR0402_Trintellix.pdf</a></p>

Viršinininkas

Gintautas Barcys

