



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VORTIOXETINUM

INDICAȚIE: tratamentul episoadelor depresive majore la adulți

Data depunerii dosarului

31.08.2021

Numărul dosarului

15113

PUNCTAJ: 70





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Vortioxetinum

1.2. DC: Brintellix

1.3. Cod ATC: N06AX26

1.4. Data eliberării APP: 18 decembrie 2013

1.5. Deținătorul de APP: H. Lundbeck A/S, Danemarca

1.6. Tip DCI: DCI nouă

1.7. Forma farmaceutică: comprimate filmate

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	5 mg; 10 mg; 20 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blister transparent PVC/ PVDC/ Al x 28 compr. film

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din 24.06.2020 actualizat:

Concentrație	5 mg	10 mg	20 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	69,32	131,51	214,22
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2,48	4,70	7,65

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : Brintellix este indicat pentru tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

Doze

Doza inițială și cea recomandată pentru Brintellix este de vortioxetină 10 mg o dată pe zi la adulți cu vârsta sub 65 de ani. În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, doza poate fi crescută la un maximum de vortioxetină 20 mg o dată pe zi sau scăzută la un minimum de vortioxetină 5 mg o dată pe zi.

După remiterea simptomelor depresive, se recomandă menținerea tratamentului pentru cel puțin 6 luni de zile pentru consolidarea răspunsului antidepressiv.

Pacienții tratați cu vortioxetină pot să întrerupă brusc tratamentul cu acest medicament fără a fi necesară reducerea treptată a dozei.

Mod de administrare

Brintellix se administrează pe cale orală. Comprimatele filmate pot fi administrate cu sau fără alimente.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

La pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani trebuie folosită ca doză inițială întotdeauna doza eficientă cea mai mică, vortioxetină 5 mg o dată pe zi. Este recomandată precauție atunci când pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani sunt tratați cu doze mai mari de vortioxetină 10 mg o dată pe zi pentru care există date limitate.

Inhibitori ai citocromului P450

În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, se poate lua în considerare o doză mai mică de vortioxetină în cazul administrării unui inhibitor puternic al CYP2D6 (ex. bupropion, chinidină, fluoxetină, paroxetină) asociat la tratamentul cu vortioxetină.

Inductori ai citocromului P450

În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, o ajustare a dozei de vortioxetină poate fi luată în considerare în cazul în care un inductor cu profil larg al citocromului P450 (ex. rifampicină, carbamazepină, fenitoină) este asociat la tratamentul cu vortioxetină.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Brintellix la copii cu vârsta de 7 – 11 ani nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile. Brintellix nu trebuie utilizat la adolescenții cu vârsta de 12 – 17 ani cu tulburare depresivă majoră (TDM), deoarece eficacitatea nu a fost demonstrată.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor pe baza funcției renale sau hepatice.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS - Franța

La data de 4 februarie 2015, conform avizului publicat, Comisia de Transparență acordă un **beneficiu moderat** tratamentului cu DCI Vortioxetinum pentru indicația de la punctul 1.9.

BRINTELLIX nu oferă niciun beneficiu suplimentar (ASMR V) în tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

NICE

Raportul de evaluare publicat de NICE la data de 25 noiembrie 2015, recomandă tratamentul cu Brintellix **cu restricții față de RCP**, respectiv Vortioxetina este recomandată ca o opțiune pentru tratarea episoadelor depresive majore la pacienții adulți a căror afecțiune a răspuns inadecvat la 2 antidepresive în cadrul episodului curent. Pacienții al căror tratament cu vortioxetină nu este recomandat în acest ghid NICE, dar a fost început în cadrul NHS

Înainte ca acest ghid să fie publicat, pot continua tratamentul până când ei și clinicianul lor NHS consideră că este indicată întreruperea acestuia.

Concluziile principale ale Comitetului de evaluare au fost următoarele:

- Comitetul a remarcat că compania a considerat vortioxetina inovatoare deoarece: reduce disfuncția cognitivă independent de efectul său asupra Scalei de evaluare a depresiei Montgomery-Åsberg; minimizează impactul asupra relațiilor sociale și reduce simptomele asociate cu oprirea tratamentului;
- Comitetul a înțeles că medicii ar dori să utilizeze vortioxetina pentru pacienții cu episod depresiv major ca tratament de linia a doua sau a treia (adică după terapia cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei [ISRS]) cu un antidepresiv de generație nouă, mai bine tolerat;
- Comitetul a concluzionat că, pe baza dovezilor disponibile (deși rare), vortioxetina poate avea un profil general de siguranță mai bun decât alte antidepresive.

SMC

Raportul de evaluare al SMC publicat la data de 10 iunie 2016 recomandă tratamentul cu vortioxetină pentru indicația de la punctul 1.9, **cu restricții față de RCP**, respectiv pentru pacienții care au prezentat un răspuns inadecvat (fie din cauza lipsei de eficacitate adecvată și/sau probleme de siguranță/intolerabilitate) la două sau mai multe antidepresive anterioare.

IQWIG/G-BA

Decizia G-BA din data de 15 octombrie 2015 emisă în urma raportului de evaluare IQWIG prevede următoarele:

- Episod depresiv major ușor

Terapia de comparație adecvată: monitorizare atentă a pacientului (terapia medicamentoasă nu este de obicei necesară pentru a trata episoadele depresive ușoare).

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al vortioxetinei în episoadele depresive majore ușoare comparativ cu terapia de comparație adecvată: **beneficiu suplimentar nedovedit**.

- Episod depresiv major moderat

Terapia de comparație adecvată: dacă este indicată, terapia medicamentoasă se efectuează cu un antidepresiv din grupul de substanțe active inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS).

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al vortioxetinei în episoadele depresive majore moderate în comparație cu terapia de comparație adecvată: **un beneficiu suplimentar nu este dovedit**.

- Episod depresiv major sever

Terapia de comparație adecvată: dacă este indicată, terapia medicamentoasă se efectuează cu un antidepresiv din grupul de substanțe active inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS).

Se asociază și tratament psihoterapeutic.

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al vortioxetinei în episoadele depresive majore severe în comparație cu terapia de comparație adecvată: **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Vortioxetinum este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în 20 de state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Ungaria, Italia, Irlanda, Luxemburg, Olanda, Polonia, Suedia, Slovacia, Slovenia și Spania.

Studiile clinice de evaluare a eficacității și siguranței DCI Vortioxetinum (DC Brintellix)

Solicitantul a depus la dosar autorizațiile studiilor clinice derulate pe teritoriul României și rapoartele finale ale acestora, după cum urmează:

- Studiul clinic protocol nr. 11984A cu titlul „*Studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat și doză fixă de referință activă de duloxetină, de evaluare a eficacității și siguranței a trei concentrații de Lu AA21004, în tratamentul acut al tulburării depresive majore*”, desfășurat în următoarele 4 centre: Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg. Mureș, Spitalul Județean Argeș, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof.Dr.Alexandru Obregia” București și Cabinetul Medical Lorentina 2102 SRL Târgoviște;
- Studiul clinic protocol nr. 11984B cu titlul „*Studiu pe termen lung, deschis, de extensie, cu doze flexibile, de evaluare a siguranței și tolerabilității Lu AA21004 la pacienții cu tulburare depresivă majoră*”, desfășurat în următoarele 4 centre: Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg. Mureș, Spitalul Județean Argeș, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof.Dr.Alexandru Obregia” București și Cabinetul Medical Lorentina 2102 SRL Târgoviște.

Studiul clinic protocol nr. 11984A

Obiectivul principal al acestui studiu randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat cu placebo și doză fixă de referință activă de duloxetină, l-a constituit investigarea eficacității, siguranței și tolerabilității Vortioxetinum (2,5, 5 și 10 mg/zi) față de placebo după 8 săptămâni de tratament la pacienții cu TDM (tulburare depresivă majoră). Analiza primară de eficacitate a luat în considerare doar dozele de 5 și 10 mg Vortioxetinum.

Studiul a constat dintr-o perioadă de tratament dublu-orb de 8 săptămâni, urmată de o săptămână dublu-orb cu duloxetină. Pacienții au fost randomizați în mod egal (1:1:1:1:1) la unul din cele cinci grupuri de tratament: Vortioxetinum 2,5 mg/zi, 5 mg/zi sau 10 mg/zi, duloxetină 60 mg/zi sau placebo.

Pacienții din acest studiu reprezintă o populație cu TDM severă: la momentul inițial, pacienții au avut un scor mediu total MADRS (Scala de evaluare a depresiei Montgomery și Åsberg) de aproximativ 32 și un scor mediu CGI-S (Evaluare clinică globală – Severitatea bolii) de aproape 5 (grav bolnav). Populația a avut un nivel considerabil de simptome de anxietate, așa cum a fost evaluat folosind HAM-A (Scala de Anxietate Hamilton) (un scor HAM-A mediu de 23). Aproximativ 70% dintre pacienții din fiecare grup de tratament au avut un episod anterior de MDE (episod depresiv major).

Un total de 776 pacienți au fost randomizați pentru tratament, iar dintre aceștia, 605 au finalizat studiul. A existat o proporție mai mare de pacienți care au finalizat studiul în grupul Vortioxetinum 2,5 mg (84%) și grupul placebo (83%) decât în grupurile Vortioxetinum 5mg (78%), 10mg (78%) sau grupul cu duloxetină (73%). Cel mai frecvent motiv principal de retragere l-a constituit evenimentele adverse în fiecare dintre grupurile de tratament.

În analiza primară de eficacitate, scorul total MADRS a scăzut în funcție de timp în toate grupurile de tratament, însă nu a existat o diferență semnificativă statistic între Vortioxetinum 5 sau 10 mg/zi și placebo în modificarea scorului total MADRS față de valoarea inițială în săptămâna 8 (FAS, LOCF, ANCOVA). Prin urmare, procedura de testare secvențială predefinită a fost oprită la primul pas. De asemenea, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între duloxetină 60 mg/zi și placebo în analiza primară a eficacității. Prin urmare, acest studiu este considerat eșuat. În plus, Vortioxetinum 2,5 mg/zi nu s-a separat de placebo.

Au existat dovezi relevante clinic ale efectelor în analizele de sensibilitate ale variabilei primare (scor total MADRS). În SAF, OC, ANCOVA, diferențele medii de tratament față de placebo în săptămâna 8 au fost comparabile între Vortioxetinum 10 mg și duloxetină (ambele -2,8, $p < 0,01$). Aceste rezultate au fost susținute de FAS, MMRM, în cazul cărora o separare față de placebo în favoarea tratamentului activ ($p < 0,05$) a fost observată pentru Vortioxetinum 5 și 10 mg și duloxetină în săptămâna 8. Rezultate similare au fost observate și în PPS, LOCF, ANCOVA.

Dovezi ale efectelor relevante clinic s-au înregistrat în cazul variabilelor secundare de eficacitate. În săptămâna 8, în majoritatea analizelor FAS, OC, ANCOVA și FAS, MMRM, a fost observată o separare față de placebo în favoarea cel puțin unuia dintre tratamentele active ($p < 0,05$) față de valoarea inițială. În general, pentru Vortioxetinum, a existat o tendință către o relație doză-răspuns în OC, ANCOVA, unde cele mai mari diferențe medii de tratament față de placebo au fost observate pentru grupa de 10 mg. Efectele tratamentului cu duloxetină și Vortioxetinum 10 mg în MMRM au fost comparabile.

În plus, rezultatele din MMRM sugerează că Vortioxetinum 10 mg are un debut de instalare a eficacității mai timpuriu decât duloxetina, deoarece eficacitatea Vortioxetinum 10 mg a fost în general observată cu 1-2 săptămâni

anterior duloxetinei. Au existat dovezi ale efectelor relevante clinic în ceea ce privește variabilele secundare legate de calitatea vieții și de dizabilitate. În săptămâna 8, la majoritatea analizelor FAS, OC, ANCOVA, s-a observat o separare față de placebo în favoarea a cel puțin unuia dintre tratamentele active ($p < 0,05$), comparativ cu valorile inițiale.

Proporțiile respondenților au crescut în toate grupurile de tratament activ de-a lungul întregii perioade de tratament de bază de 8 săptămâni și o separare de placebo ($p < 0,05$) a fost observată în săptămâna 8 în grupurile Vortioxetinum 10 mg și duloxetină în analizele bazate pe criteriile CGI-I (FAS, LOCF, regresie logistică). În analizele OC corespunzătoare, o separare de placebo în favoarea tratamentului activ ($p < 0,05$) a fost observată în proporțiile de respondenți în săptămâna 8, în grupurile Vortioxetinum 5 mg (criterii CGI-I) și 10 mg (MADRS, HAM-D24 și CGI-I), precum și în grupul cu duloxetină (criteriile MADRS și CGI-I).

În timpul perioadei tratamentului de bază de 8 săptămâni, evenimentele adverse cu o incidență $\geq 5\%$ în oricare dintre grupurile Vortioxetinum și pentru care incidența a fost mai mare decât cea din grupul placebo, au cuprins: greață, rinofaringită (2,5 mg și 5 mg) și insomnie (2,5 mg și 5 mg). În grupul cu duloxetină, evenimentele adverse (EA) cu o incidență $\geq 5\%$ și pentru care incidența a fost mai mare decât cea din grupul placebo, au cuprins: greață, amețeli, insomnie, gură uscată, scăderea apetitului, vărsături, somnolență, constipație, hiperhidroză și oboseală. Greața a fost singurul eveniment advers cu o incidență statistic semnificativ mai mare în grupul Vortioxetinum decât în grupul placebo. În grupul cu duloxetină, incidența EA: greața, amețelile, scăderea apetitului și hiperhidroza au fost semnificativ mai mari din punct de vedere statistic decât în grupul placebo.

Concluzii

- Pe baza strategiei de testare pre-specificate din acest studiu, dozarea cu Vortioxetinum 5 și 10 mg/zi administrat timp de 8 săptămâni nu a oferit dovezi de eficacitate, iar Vortioxetinum nu s-a separat de placebo în niciuna dintre variabilele de eficacitate primare sau secundare cheie (FAS, LOCF, ANCOVA). Ca referință activă, nici duloxetina 60 mg/zi nu a furnizat dovezi de eficacitate (FAS, LOCF, ANCOVA), de aceea acest studiu este considerat eșuat. În plus, Vortioxetinum 2,5 mg/zi nu s-a separat de placebo.
- În analizele FAS, OC, ANCOVA și FAS, MMRM au existat unele dovezi ale unui efect relevant din punct de vedere clinic în grupurile Vortioxetinum 5 și 10 mg și duloxetină ($p < 0,05$ versus placebo) pentru variabilele secundare de eficacitate MADRS, HAM-D24, HAM-D17 și scorurile totale HAM-A și CGI-I, în grupurile Vortioxetinum 10 mg și duloxetină pentru scorurile subscalei HAD-D și HAD-A și în grupul Vortioxetinum 10 mg pentru scorul CGI-S.
- Au existat unele dovezi ale unui efect clinic relevant în săptămâna 8 în grupul Vortioxetinum 5 mg și grupurile Vortioxetinum 10 mg și duloxetină ($p < 0,05$ față de placebo) în FAS, OC, în analizele de regresie logistică pentru răspuns și remisiune pe baza criteriilor MADRS, HAM-D și CGI.



- În analizele FAS, OC, ANCOVA, au existat unele dovezi ale unui efect clinic relevant în grupurile Vortioxetinum 10 mg și duloxetină ($p < 0,05$ față de placebo) pentru variabilele legate de calitatea vieții și dizabilitate (scorurile SF-36 și SDS).
- În cadrul acestui studiu, tratamentul cu Vortioxetinum 2,5, 5 și 10 mg/zi timp de 8 săptămâni este considerat a fi sigur și bine tolerat la pacienții cu TMD.

Studiul clinic protocol nr. 11984B

Obiectivul principal al acestui studiu deschis, cu doză fixă - doză flexibilă, l-a constituit evaluarea siguranței și tolerabilității pe termen lung a dozelor flexibile de Vortioxetinum (2,5, 5 sau 10 mg/zi) pe o perioadă de 52 de săptămâni la pacienții cu TMD, care au finalizat cele 8 săptămâni ale studiului introductiv pe termen scurt 11984A.

Un total de 535 de pacienți din cei 605 de pacienți, care au finalizat Studiul 11984A, au continuat tratamentul în Studiul 11984B; 328 de pacienți (61%) au finalizat Studiul 11984B. Cele mai frecvente motive de retragere din studiu au fost retragerea consimțământului (11%), evenimentele adverse (8%) și lipsa eficacității (7%).

În timpul primei săptămâni de studiu, pacienții au primit o doză fixă de Vortioxetinum 5 mg/zi. După prima săptămână, doza a fost flexibilă și putea fi crescută la 10 mg/zi, menținută la 5 mg/zi sau scăzută la 2,5 mg/zi, în conformitate cu decizia investigatorului asupra efectului și tolerabilității. Această schemă flexibilă a permis investigatorului să adapteze doza în caz de răspuns nesatisfăcător sau în cazul evenimentelor adverse care limitează doza și, prin urmare, stabilirea unei doze optime pentru pacienți.

Un total de 170 de pacienți (32%) au rămas pe tratamentul cu Vortioxetinum 5 mg/zi în perioada de studiu deschis, 305 pacienți (57%) au avut o creștere a dozei la 10 mg/zi, iar 76 pacienți (14%) au avut o scădere a dozei la 2,5 mg/zi. În medie, fiecare pacient a avut o modificare de doză (interval: de la 0 la 5 ori).

În timpul perioadei de studiu deschis, aproximativ trei sferturi dintre pacienții din totalul populației au avut unul sau mai multe evenimente adverse. Incidența evenimentelor adverse severe (SAE) a fost scăzută (3%), la fel ca și incidența evenimentelor adverse care duc la sevraj (7%), indicând faptul că tratamentul pe termen lung cu Vortioxetinum în doze de 2,5, 5 și 10 mg/zi este bine tolerat. Această constatare este importantă, deoarece TMD este o tulburare cronică și, ca atare, pacienții cu TMD au adesea nevoie de tratament pe o perioadă mai lungă.

Cele mai frecvente evenimente adverse (EA) (cu o incidență $\geq 10\%$) au fost greața, durerile de cap și rinofaringita. Nu a existat nicio dovadă a vreunui eveniment advers unic pentru tratamentul pe termen lung cu Vortioxetinum. Evenimentul advers cu cea mai mare incidență, de 20%, a fost greața. Cea mai mare prevalență a acestei reacții adverse a fost observată în prima lună de tratament, în special la pacienții cărora li s-a administrat placebo sau duloxetină în timpul studiului inițial 11984A. Aproximativ jumătate dintre pacienții la care s-a manifestat greața au avut primul episod în primele 10 zile de tratament în Studiul 11984B. Durata mediană a acestui EA a fost de 11 zile la întreaga populație de pacienți. Pentru majoritatea pacienților afectați, greața a fost de intensitate



ușoară sau moderată. Cinci pacienții s-au retras din cauza acestui EA care a avut un debut între zilele 0 și 16. La majoritatea pacienților, greața a fost tranzitorie și asociată cu inițierea tratamentului.

Nu au existat modificări relevante clinic ale valorilor medii de laborator, ale semnelor vitale sau ECG, iar incidența valorilor potențial semnificative clinic au fost în general scăzute.

Greutatea medie a pacienților crescut cu 1,1 kg de la momentul inițial I până în săptămâna 52 și cu 1,0 kg de la momentul inițial II până în săptămâna 52. Datorită lipsei unui grup placebo (sau a unui grup de control) în studiul actual este dificil de interpretat dacă acest lucru este atribuit tratamentului cu Vortioxetinum (prin efect farmacologic/metabolic) sau ameliorării bolii de bază. În acest studiu, nu au existat modificări relevante clinic ale testelor de laborator de siguranță clinică (valori ale glicemiei și/sau ale lipidelor) care ar putea indica faptul că modificările de greutate s-au datorat modificărilor metabolice cauzate de Vortioxetinum.

La momentul inițial I (intrare în studiul inițial 11984A), scorul total mediu MADRS a fost de 31,9 pentru acei pacienți care au continuat studiul 11984B, indicând faptul că pacienții aveau TDM severă. La momentul inițial II (intrare în Studiul de extensie 11984B), scorul total mediu MADRS a scăzut la 13,5, indicând o îmbunătățire relevantă clinic a simptomelor depresive de la momentul inițial I.

Scorul total mediu MADRS a scăzut la populația totală de pacienți, de la 13,5 la momentul inițial II la 5,5 în săptămâna 52, indicând o menținere a ameliorării simptomelor depresive în perioada deschisă de 52 de săptămâni.

Un nivel similar de ameliorare a fost observat la toate celelalte scale de eficacitate de măsurare a simptomelor depresive (HAM-D24), simptomelor de anxietate (HAM-A) și a simptomelor globale (CGI-S).

Proporțiile respondenților (răspunsul fiind definit ca o scădere $\geq 50\%$ față de momentul inițial I pentru MADRS, HAM-D24 sau scorul HAM-D17) a crescut de la aproximativ 60% la momentul inițial II la $> 90\%$ în săptămâna 52. Proporțiile celor care au intrat în remisie (remisiunea fiind definită ca un scor total MADRS ≤ 10 sau un scor CGI-S ≤ 2) a crescut de la aproximativ 40% la momentul inițial II până la $> 80\%$ în săptămâna 52. Proporțiile mari de respondenți și remitenți în săptămâna 52, pe lângă proporțiile în creștere observate în timpul studiului, susțin în continuare menținerea îmbunătățirii eficacității.

Concluzii

- Acest studiu de extensie de 52 de săptămâni a arătat că tratamentul pe termen lung cu Vortioxetinum 2,5, 5 sau 10 mg/zi este în general sigur și bine tolerat la pacienții cu TDM.
- În acest studiu, nu a existat nicio dovadă a vreunui eveniment advers unic pentru tratamentul pe termen lung cu Vortioxetinum.
- La pacienții tratați cu Vortioxetinum 2,5, 5 sau 10 mg/zi s-a menținut îmbunătățirea eficacității pe parcursul celor 52 de săptămâni de tratament, evaluată cu ajutorul scalelor MADRS, HAM-D24, HAM-A și CGI-S.



- Pacienții tratați cu Vortioxetinum 2,5, 5 sau 10 mg/zi au menținut îmbunătățiri ale evaluării calității vieții și ale dizabilității legate de sănătate pe parcursul celor 52 de săptămâni de tratament, așa cum au fost evaluate folosind SF-36 și SDS.

Studiile clinice de eficacitate și siguranță care au stat la baza autorizării centralizate a Vortioxetinum de către Agenția Europeană a Medicamentului

Eficacitatea și siguranța vortioxetinei a fost studiată în tulburarea depresivă majoră (TDM) într-un program clinic care a inclus mai mult de 6700 de pacienți, dintre care mai mult de 3700 au fost tratați cu vortioxetină în studii pe termen scurt (≤ 12 săptămâni). Au fost realizate douăsprezece studii dublu-orb, controlate placebo, cu durată de 6/8 săptămâni, cu doză fixă, pentru a investiga eficacitatea vortioxetinei pe termen scurt în TDM la adulți (incluzând vârstnicii). Eficacitatea vortioxetinei a fost demonstrată cel puțin la o doză terapeutică în 9 din 12 studii, demonstrând o diferență de cel puțin 2 puncte față de placebo a scorurilor totale pe scalele Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) sau Hamilton Depression Rating Scale 24-item (HAM-D24). Aceasta a fost susținută de relevanța clinică demonstrată prin proporția respondenților și a celor cu remisiune, precum și ameliorările scorurilor pe scalele Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI-I). Eficacitatea vortioxetinei crește cu creșterea dozei.

Efectul observat în studiile individuale a fost susținut de către meta-analiza (MMRM) modificării medii față de debutul studiului a scorului total MADRS în săptămâna 6/8 în studiile pe termen scurt, controlate placebo, efectuate la adulți. În cadrul meta-analizei, în general în studii, diferența medie față de placebo a fost semnificativă statistic: -2,3 puncte ($p = 0,007$), -3,6 puncte ($p < 0,001$) și -4,6 puncte ($p < 0,001$) pentru dozele de 5, 10 respectiv 20 mg/zi; doza de 15 mg/zi nu s-a separat față de placebo în cadrul meta-analizei, dar diferența medie față de placebo a fost de -2,6 puncte. Eficacitatea vortioxetinei este susținută de analiza grupului de respondenți, în care proporția respondenților variază de la 46% la 49% pentru vortioxetină versus 34% pentru placebo ($p < 0,01$; analiza NRI). Mai mult, vortioxetina în doze variind între 5-20 mg/zi a demonstrat eficacitate asupra unei game largi de simptome depresive (evaluate prin ameliorarea tuturor scorurilor MADRS aferente fiecărui element).

Eficacitatea vortioxetinei 10 sau 20 mg/zi a fost în plus demonstrată într-un studiu comparativ de 12 săptămâni, dublu-orb, în doză flexibilă, versus agomelatină 25 sau 50 mg/zi la pacienți cu TDM. Vortioxetina a fost semnificativ statistic superioară agomelatinei, determinată prin ameliorarea scorului total MADRS și susținută de relevanța clinică demonstrată prin proporția respondenților și a pacienților cu remisiune, precum și prin ameliorarea CGI-I.

Menținere

Menținerea eficacității antidepressive a fost demonstrată într-un studiu de prevenire a recăderii. Pacienții aflați în remisiune după un tratament inițial cu vortioxetină, cu protocol deschis, efectuat pe o perioadă de 12 săptămâni,



au fost randomizați pentru a primi protocol dublu-orb vortioxetină 5 sau 10 mg/zi, sau placebo, pentru o perioadă de cel puțin 24 de săptămâni (24 până la 64 de săptămâni) fiind analizați din punct de vedere al apariției recăderii. Vortioxetina a fost superioară ($p=0,004$) față de placebo în analiza rezultatului primar, timpul până la recădere în TDM, cu un coeficient de risc de 2,0; aceasta înseamnă că riscul de recădere a fost de două ori mai mare în grupul placebo decât în grupul cu vortioxetină.

Vârstnici

Într-un studiu cu durata de 8 săptămâni, dublu-orb, controlat placebo, cu doză fixă, efectuat la pacienți vârstnici cu depresie (având vârsta ≥ 65 de ani, $n = 452$, 156 dintre aceștia primind vortioxetină), vortioxetina 5 mg/zi a fost superioară placebo, determinată prin ameliorarea scorurilor totale pe scalele MADRS și HAM-D24. Efectul observat în cazul vortioxetinei a reprezentat o diferență de 4,7 puncte față de placebo a scorului total MADRS în săptămâna a 8-a (analiza MMRM).

Pacienți cu depresie severă sau cu depresie și simptome intense de anxietate

Vortioxetina a demonstrat de asemenea eficacitate la pacienți cu depresie severă (scor total inițial MADRS ≥ 30) precum și la pacienți depresivi cu simptome intense de anxietate (scor total inițial HAM-A ≥ 20), în studiile pe termen scurt efectuate la adulți (diferența medie generală față de placebo a scorului total MADRS la săptămâna 6/8 a variat de la 2,8 la 7,3 puncte, respectiv de la 3,6 la 7,3 puncte (analiza MMRM)). În studiul special efectuat asupra vârstnicilor vortioxetina a fost de asemenea eficientă la acești pacienți.

Menținerea eficacității antidepressive a fost de asemenea demonstrată în această populație de pacienți în studiul de prevenire a recăderii pe termen lung.

Efectul vortioxetinei asupra scorurilor înregistrate în testele Digit Symbol Substitution Test (DSST), University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA) (evaluări obiective), precum și Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) și Cognitive and Physical Functioning Questionnaire CPFQ (evaluări subiective)

Eficacitatea vortioxetinei (5-20 mg/zi) la pacienți cu tulburare depresivă majoră (TDM) a fost investigată în 2 studii efectuate la adulți și 1 studiu efectuat la vârstnici, studii de scurtă durată controlate placebo.

Vortioxetina a avut un efect semnificativ statistic comparativ cu placebo în testul Digit Symbol Substitution Test (DSST), variația fiind de la $\Delta = 1,75$ ($p = 0,019$) până la 4,26 ($p < 0,0001$) în cele 2 studii la adulți și $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) în studiul efectuat la vârstnici. În meta-analizele (ANCOVA, LOCF) modificării medii față de momentul inițial în numărul corect de simboluri în cadrul testului DSST în toate cele 3 studii, vortioxetina s-a diferențiat de placebo ($p < 0,05$) cu o mărime a efectului standardizat 0,35. Atunci când se face ajustarea pentru variația scorului MADRS scorul total în meta-analiza studiilor similare arată că vortioxetina se diferențiază de placebo ($p < 0,05$) cu o dimensiune a efectului standardizat de 0,24.

Un studiu a evaluat efectul vortioxetinei asupra capacității funcționale utilizând testul University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA). Vortioxetina s-a diferențiat din punct de vedere statistic de

placebo cu un scor pentru vortioxetină de 8,0 puncte comparativ cu placebo cu 5,1 puncte ($p=0,0003$). Într-un studiu vortioxetina a fost superioară față de placebo din punct de vedere al evaluărilor subiective, realizate utilizând testul Perceived Deficits Questionnaire cu un rezultat de -14,6 pentru vortioxetină și -10,5 pentru placebo ($p=0,002$).

Vortioxetina nu s-a diferențiat față de placebo din punct de vedere al evaluărilor subiective atunci când a fost folosit Cognitive and Physical Functioning Questionnaire, cu un rezultat de -8,1 pentru vortioxetină versus -6,9 pentru placebo ($p=0,086$).

Siguranța și tolerabilitatea

Siguranța și tolerabilitatea vortioxetinei a fost stabilită în studiile pe termen scurt și lung pentru intervalul de doză de la 5 la 20 mg/zi.

Vortioxetina nu crește incidența insomniei sau somnolenței comparativ cu placebo.

În studiile clinice de lungă sau scurtă durată controlate placebo, potențialele simptome de discontinuitate au fost în mod sistematic evaluate după întreruperea bruscă a tratamentului cu vortioxetină. Nu au existat diferențe clinic relevante față de placebo cu privire la incidența sau natura simptomelor de discontinuitate după tratamentul cu vortioxetină de scurtă durată (6-12 săptămâni) sau de lungă durată (24-64 de săptămâni).

În studiile clinice de scurtă și lungă durată efectuate cu vortioxetină, incidența reacțiilor adverse de natură sexuală raportate de către pacient a fost scăzută și similară cu placebo. În studiile în care s-a utilizat Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), incidența disfuncțiilor sexuale secundare tratamentului (treatment-emergent sexual dysfunction – TESD) și scorul total ASEX au demonstrat că nu există diferență clinic relevantă față de placebo cu privire la simptomele disfuncției sexuale la dozele de vortioxetină de 5 până la 15 mg/zi. Pentru doza de 20 mg/zi a fost observată o creștere a TESD comparativ cu placebo (o diferență a incidenței de 14,2%, 95% Î [1,4, 27,0]).

Efectul vortioxetinei asupra funcției sexuale a fost evaluat suplimentar într-un studiu comparativ, cu doză flexibilă, dublu orb, de 8 săptămâni ($n = 424$) în raport cu escitalopram la pacienții tratați pentru cel puțin 6 săptămâni cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) (citalopram, paroxetină sau sertralină), cu un nivel scăzut de simptome depresive (valoarea inițială a Impresiei clinice globale-severitate (CGI-S) ≤ 3) și TESD indusă de tratamentul anterior cu ISRS. Vortioxetina 10-20 mg/zi a avut o TESD semnificativ statistic mai mică decât escitalopram 10-20 mg/zi, măsurat prin modificarea scorului total CSFQ-14 (2,2 puncte, $p = 0,013$) în săptămâna 8. Procentul de pacienți cu răspuns nu a fost diferit semnificativ în grupul vortioxetină (162 (74,7%)) în comparație cu grupul escitalopram (137 (66,2%)) în săptămâna 8 (OR 1,5 $p = 0,057$). Efectul antidepresiv a fost menținut în ambele grupuri de tratament.

În studiile clinice de scurtă și de lungă durată vortioxetina nu are efect, comparativ cu placebo, asupra greutatei corporale, frecvenței cardiace sau tensiunii arteriale. În studiile clinice nu au fost observate modificări semnificative clinic cu privire la evaluările hepatice sau renale. La pacienții cu TDM, vortioxetina nu a prezentat niciun efect semnificativ clinic asupra parametrilor ECG, incluzând intervalele QT, QTc, PR și QRS. Într-un studiu

asupra intervalului QTc efectuat la subiecți sănătoși utilizându-se doze de până la 40 mg/zi, nu a fost observat niciun potențial de prelungire al intervalului QTc.

Copii și adolescenți

S-a efectuat un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, cu referință activă, cu doză fixă, cu durata de 8 săptămâni la pacienți adolescenți cu TDM, cu vârsta de 12 – 17 ani. Studiul a inclus o perioadă introductivă de 4 săptămâni, în regim simplu orb, cu control placebo, cu intervenții psihosociale standardizate (N = 777); au fost randomizați numai pacienții fără răspuns din perioada introductivă (N = 615). Nici doza de 10 mg/zi, nici cea de 20 mg/zi de vortioxetină nu au fost superioare placebo-ului în mod statistic semnificativ, pe baza scorului total conform scalei Children's Depression Rating Scale Revised (CDRS-R – Scala revizuită de evaluare a depresiei la copii). Referința activă (fluoxetină, 20 mg/zi) s-a separat statistic de placebo la scorul total pe scala CDRS-R. În general, profilul reacțiilor adverse la vortioxetină la adolescenți a fost similar cu cel constatat la adulți, cu excepția unei incidențe crescute la adolescenți, comparativ cu adulții, a evenimentelor legate de dureri abdominale și ideeație suicidală. Întreruperea cauzată de evenimentele adverse (în principal din cauza ideeației suicidare, grețurilor și vărsăturilor) a fost cea mai frecventă la pacienții tratați cu vortioxetină 20 mg/zi (5,6%), comparativ cu vortioxetină 10 mg/zi (2,7%), fluoxetină (3,3%) și placebo (1,3%). Evenimentele adverse cele mai frecvente raportate la grupurile de tratament cu vortioxetină au fost grețurile, vărsăturile și cefaleea. Ideeația și comportamentul suicidar au fost raportate ca evenimente adverse atât pe durata perioadei introductive de 4 săptămâni, simplu orb (placebo 13/777 [1,7%]), cât și pe perioada de tratament de 8 săptămâni (vortioxetină 10 mg/zi 2/147 [1,4%], vortioxetină 20 mg/zi 6/161 [3,7%], fluoxetină 6/153 [3,9%], placebo 0/154 [0%]). Ideeația și comportamentul suicidar măsurate conform scalei Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS – Scala Columbia de evaluare a severității suicidare) au fost similare la toate grupele de tratament.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate cu vortioxetină la copii cu vârsta sub 7 ani cu tulburare depresivă majoră. De asemenea, a suspendat temporar obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate cu vortioxetină la unul sau mai multe subseturi ale populației pediatrice în tratamentul tulburării depresive majore.

4. COSTURILE TERAPIEI

Pe baza datelor de eficacitate ale studiilor clinice existente, deținătorul autorizației de punere pe piață a sumarizat rezultatele de comparație indirectă, care sugerează o eficacitate și o tolerabilitate superioare a Vortioxetinei față de comparatori. Rezultatele de comparație indirectă sunt prezentate în tabelele 1 și 2.

Compania a declarat că nu a evaluat eterogenitatea din cauza numărului mic de studii incluse în comparație.

Tabel nr.1. Rezumatul rezultatelor frecventiste de comparație indirectă ale companiei

Tratament	Rata de remisiune			Pacienții care au întrerup tratamentul din cauza evenimente adverse (sevrăj)		
	Rata(%)	Diferența de risc versus vortioxetină (%)	95% CI	Rata(%)	Diferența de risc versus vortioxetină (%)	95% CI
Vortioxetină	40,5	n/a	n/a	5,9	n/a	n/a
Agomelatină	29,5	-11,0	-19,4 ÷ -2,6	9,5	3,6	-1,1 ÷ 8,3
Sertralină	26,1	-14,4	-29,9 ÷ 1,1	18,0	12,1	3,1 ÷ 21,1
Venlafaxină	33,3	-7,2	-24,3 ÷ 9,9	18,2	12,3	0,8 ÷ 23,8
Bupropion	29,8	-10,7	-27,8 ÷ 6,4	24,2	18,3	6,4 ÷ 30,1
Citalopram	23,7	-16,8	-41,1 ÷ 7,5	18,0	12,1	-0,3 ÷ 24,5

Abreviere: CI, interval de încredere; n/a, nu este cazul

Tabel nr.2. Rezumatul rezultatelor bayesiene de comparație indirectă ale companiei

Tratament	Rata de remisiune			Pacienții care au întrerup tratamentul din cauza evenimente adverse (sevrăj)		
	Rata(%)	OR vortioxetină versus comparator (%)	95% CrI	Rata(%)	OR vortioxetină versus comparator (%)	95% CrI
Vortioxetină	40,5	n/a	n/a	5,9	n/a	n/a
Agomelatină	29,5	1,63	1,12 ÷ 2,37	9,5	0,6	0,3 ÷ 1,17
Sertralină	25,9	1,95	0,89 ÷ 4,24	29,5	0,15	0,03 ÷ 0,62
Venlafaxină	35,1	1,26	0,51 ÷ 3,07	29,5	0,15	0,03 ÷ 0,65
Bupropion	30,7	1,54	0,62 ÷ 3,77	38,5	0,10	0,02 ÷ 0,46
Citalopram	25,6	1,98	0,59 ÷ 6,6	29,5	0,15	0,02 ÷ 0,86

Abreviere: OR, riscul relativ; CrI, interval credibil; n/a, nu este cazul

Clasele de medicamente antidepresive recomandate pentru tratamentul tulburării depresive majore conform Ghidurilor NICE 2020 și ghidurilor americane sunt următoarele:

- ISRS – Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei: **Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin, Paroxetin, Citalopram, Escitalopram.**
- IRSN – Inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei: **Duloxetin, Venlafaxin.**
- Alte antidepresive: Agomelatin, **Mirtazapin**, Reboxetin, Vilazodona.



Conform Ordinului 1353 din 30 iulie 2020, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

*"c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volumrezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau costvolum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;*

*1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici."*

Calculul costurilor terapiei s-a realizat pentru dozele maxime ale comparatorilor rambursați în Listă, conform modului de administrare din RCP, pentru un an calendaristic (tabel nr.3).

Tabel nr.3. Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	Doza maximă/zi	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual (lei)	Costuri Brintellix față de comparator (%)
Fluoxetin 20 mg	Magrilan	cutie x 30cps	60 mg	13,53	0,451	493,85	507,29
Fluvoxamin 100 mg	Fevarin	cutie x 30 cpr.film.	300 mg	35,22	1,174	1.285,53	133,30
Sertralin 100 mg	Sertralină Aurobindo	cutie x 30 cpr.film.	200 mg	29,88	0,996	727,08	312,48
Paroxetin 20 mg	Paxetin	cutie x 30 cpr.film.	50 mg	16,72	0,557	518,32	478,62
Citalopram 20 mg	Linisan	cutie x 30 cpr.film.	40 mg	44,72	1,49	1.087,70	175,73
Escitalopram 20 mg	Escitalopram Actavis	cutie x 28 cpr.film.	20 mg	25,56	0,91	357,84	738,11
Duloxetin 60 mg	Dulasolan	cutie x 30 cps.gastrorez.	120 mg	32,95	1,098	801,54	274,16
Venlafaxin 150 mg	Alventa	cutie x 30 cps.elib.prel.	375 mg	19,55	0,652	606,05	394,86
Mirtazapin 30 mg	Zulin	cutie x 30 cpr.ordisp.	45 mg	16,07	0,535	305,33	882,24
Vortioxetin 20 mg	Brintellix	cutie x 28 cpr.film.	20 mg	214,22	7,65	2999,08	

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT – unitate terapeutică

Din calculul costului terapiei se observă că DC BRINTELLIX generează **mai mult de 3% costuri** față de oricare dintre comparatorii rambursați în Listă pentru indicația de la punctul 1.9, respectiv un impact bugetar pozitiv.

5. PUNTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie	7

(NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă	45*
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	0
TOTAL	70

*Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.2 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descries la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Vortioxetinum, pentru indicația de la punctul 1.9. întrunește punctajul de **includere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață a depus la dosar declarația de exprimare a intenției de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.



7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Vortioxetinum pentru indicația: „*tratamentul episoadelor depresive majore la adulți*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP BRINTELLIX (vortioxetine, Brintellix (europa.eu))
2. AVIZ HAS (BRINTELLIX PIC INS Avis3modifiéle31032015 CT13896 (has-sante.fr))
3. NICE GUIDANCE (Vortioxetine for treating major depressive episodes (nice.org.uk))
4. SMC ADVICE ([Microsoft Word](http://Microsoft) - vortioxetine Brintellix FINAL June 2016 for website (scottishmedicines.org.uk))
5. RAPORT IQWiG(A15-16 - Vortioxetin - Kurzfassung - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (iqwig.de))
6. DECIZIE G-BA (Beschluss (g-ba.de))
7. THE NICE GUIDELINE ON THE TREATMENT AND MANAGEMENT OF DEPRESSION IN ADULTS-UPDATED EDITION, September 2020(<https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence/full-guideline-pdf-4840934509>)

Raport finalizat in data de: 14.03.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu