



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### AGOMELATINUM

#### INDICAȚIA: TRATAMENTUL EPISOADELOR DEPRESIVE MAJORE LA ADULȚI

Data depunerii dosarului	04.03.2015
Număr dosar	22731

PUNCTAJ: 32



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

#### 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: AGOMELATINUM

1.2. DC: VALDOXAN 25 mg

1.3 Cod ATC: N06AX22

1.4. Data eliberării APP: 19.02.2009

1.5. Detinatorul de APP: Les Laboratoires Servier

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	25 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere Al/PVC x 28 comprimate filmate

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	169,20 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	6,04 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Tratamentul episoadelor depresive majore. Valdoxan este indicat la adulți.	25 mg	50 mg	25 mg	Pacienții cu depresie trebuie tratați o perioadă suficientă de cel puțin 6 luni, pentru a fi siguri de dispariția simptomelor.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1.HAS

Medicamentul cu DCI Agomelatinum a fost evaluat de autoritățile competente franceze în vederea includerii pe lista medicamentelor rambursabile și s-a considerat că aduce un beneficiu terapeutic **important** în tratamentul episoadelor depresive majore la adulți (raport CT6808 publicat în 18 noiembrie 2009).

În urma reevaluării din anul 2015 s-a considerat că beneficiul terapeutic prezentat de agomelatinum în tratamentul episoadelor depresive majore la adulți este **scăzut**.

Datele analizate au provenit, în principal, din 3 meta-analize ale unor studii clinice randomizate, din studii observaționale (post-înregistrare) și de farmacovigilență.

❖ În ceea ce privește **eficacitatea pe termen scurt** (6-12 săptămâni), meta-analiza Taylor et al. a inclus 12 studii clinice randomizate (n=3951) agomelatinum vs placebo. A fost demonstrată superioritatea agomelatinei exprimată prin variația scorului depresiei față de valoarea inițială: 0,24 puncte CI 95% [0,12-0,35] și rata răspunsurilor RR=1,25 CI 95% [1,11-1,45]. Diferențele nu au fost considerate semnificative. S-a observat că agomelatina nu s-a deosebit de placebo, în ceea ce privește rata de remisie RR=1,22 CI95% [0,97-1,53].

Printr-o meta-analiză Cochrane s-a comparat eficacitatea agomelatinei ca antidepresiv, până la 12 săptămâni, cu cea a altor antidepresive administrate la pacienții diagnosticați cu depresie severă.

În total 13 studii au fost reținute (n=4495). Comparatorii utilizați în aceste studii au fost inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI): paroxetinum, fluoxetinum, sertralinum, escitalopramum și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN): venlafaxinum.

Superioritatea agomelatinei față de medicamente comparatoare în termeni de probabilitate a răspunsului la tratament nu a fost demonstrată (RR=1,01 CI95% [0,95-1,08] raportată la SSRI și RR=1,06 CI95% [0,98-1,16] raportată la venlafaxină).

Rezultatele privind probabilitatea de remisie au fost de asemenea neconcludente (RR=0,83 CI95% [0,68-1,01] în comparație cu SSRI și RR=1,08 CI 95% [0,94-1,24] în comparație cu venlafaxina). S-a considerat că studiile clinice utilizate au prezentat un risc moderat de bias. Nu au fost incluși pacienți aflați în îngrijirea primară, ceea ce a ridicat probleme referitoare la transferabilitatea rezultatelor în contextul îngrijirii sănătății. Doar un studiu a inclus pacienți cu vârsta mai mare de 70 ani.

Datele disponibile au fost considerate prea puține pentru a permite formularea de concluzii clare cu privire la eficacitatea agomelatinei în comparație cu medicamente antidepresive uzual folosite în terapie.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

❖ În ceea ce privește **eficacitatea pe termen lung și prevenirea recidivelor** (24-52 săptămâni), meta-analiza realizată de Koesters et al. a cuprins 3 studii clinice randomizate (n=983) dintre care două nu au fost publicate.

Superioritatea agomelatinei comparativ cu placebo în ceea ce privește prevenirea recidivelor nu a fost demonstrată (RR=0,78 CI95% [0,41-1,48]). S-a menționat că numărul mic de studii clinice, eterogenitatea lor crescută și imprecizia estimării au determinat scăderea fiabilității rezultatelor obținute și creșterea necesității cercetării unor studii clinice suplimentare.

Conform rezultatelor intermediare ale studiilor post-autorizare depuse, eficacitatea agomelatinei exprimată prin scorul de depresie concordă cu cea din studiile clinice de fază III, dar lipsa datelor suficiente nu exclude apariția bias-ului rezultatelor. Mai mult, rezultatele referitoare la monitorizarea calității vieții au fost considerate inutilizabile datorită numărului mare de informații lipsă (53,3%).

În ceea ce privește **toleranța** (agomelatină vs placebo), rezultatele meta-analizei lui Taylor et al. nu au fost considerate concludente: RR=0,92 [0,78-1,08] în situația întreruperii tratamentului indiferent de cauze și RR=1,03 [0,75-1,41] dacă terapia a fost oprită datorită unui eveniment advers. Comparativ cu alte medicamente antidepresive, pentru agomelatină s-au obținut rezultate mai bune la întreruperea terapiei: RR=0,61 [0,48-0,78]. Nu a putut fi trasă nici o concluzie referitoare la oprirea tratamentului indiferent de cauze: RR=0,9 [0,76-1,07].

Și în ceea ce privește întreruperea tratamentului datorită apariției unui eveniment nedorit, agomelatina a fost superioară față de alte medicamente SSRI deși gradul de acuratețe al estimării scade fiabilitatea rezultatului (RR=0,68, CI95% [0,51-0,91], p=0,009). Comparația cu sertralina a evidențiat diferențe semnificative (RR=0,37 [0,14-1,00] p=0,05).

Agomelatina s-a dovedit mai eficace în managementul următoarelor situații:

- senzații de greutate, comparativ cu paroxetina (RR=0,34 CI95% [0,23-0,52]),
- probleme privind disfuncția sexuală, comparativ cu paroxetina (RR=0,14 CI95% [0,04-0,47]),
- senzații de vertij, comparativ cu venlafaxina (RR=0,19 CI95% [0,06-0,64]),

Totodată starea de somnolență a fost mai mare în cazul agomelatinei față de sertralina (RR=4,65 CI95% [1,02-1,16]).

Pentru alte evenimente adverse menționate în studiile clinice (insomnie, uscăciunea gurii, constipație, agitație sau anxietate, comportament/gânduri suicidare, diaree și modificări ale funcției hepatice), nu au fost identificate avantaje sau dezavantaje pentru agomelatină comparativ cu alte medicamente antidepresive. De asemenea s-a evidențiat faptul că nu există date din studii clinice care să compare agomelatina cu alte medicamente antidepresive (tricyclice, IMAO etc.).



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

La finalul anului 2014, în urma evaluării PSUR nr.7, EMA a reevaluat raportul beneficiu/risc al agomelatinei ca urmare a deselor notificări a cazurilor de hepatotoxicitate și a nerespectării de către prescriptori a monitorizării funcției hepatice evidențiate printr-un studiu observațional. Datele de farmacovigilență au confirmat hepatotoxicitatea agomelatinei.

În timpul monitorizării post-autorizare, la 72% (942/1299) dintre pacienți li s-au monitorizat transaminazele (AST și ALT). Dintre aceștia, 11 (1,2%) au prezentat valori anormale, de trei ori peste limitele admise. În total 8 (0,6%) dintre pacienți au prezentat un eveniment advers hepatic grav și 11 pacienți (0,8%) au oprit tratamentul datorită problemelor hepatice.

Concluziile raportului au fost:

- există dovezi în sprijinul eficacității agomelatinei pe termen scurt (cu excepția remisiei) comparativ cu placebo; relevanța clinică a diferențelor (agomelatină vs placebo) este redusă;
- eficacitatea agomelatinei pe termen lung nu a fost demonstrată;
- nu s-au putut trage concluzii privind eficacitatea agomelatinei comparativ cu alte medicamente antidepresive evaluate;
- agomelatina prezintă un risc mare de hepatotoxicitate; este necesară monitorizarea atentă a pacienților aflați în tratament cu agomelatina.

Având în vedere următoarele considerente:

- eficacitatea anti-depresivă pe termen scurt, considerată modestă și demonstrată numai comparativ cu placebo,
- ineficacitatea în tratamentul pe termen lung (prevenirea recăderilor),
- rezultatele neconcludente privind eficacitatea față de alte medicamente antidepresive,
- riscul de toxicitate hepatică gravă,

Comisia a considerat că medicamentul Valdoxan prezintă un **beneficiu terapeutic scăzut** în depresia majoră la pacienții adulți și este o opțiune terapeutică de linia a doua.

DCI-ul agomelatinum va fi menținut pe lista medicamentelor rambursabile (procent de compensare 15%) pentru asigurări sociale de sănătate în ambulatoriu și în spitale.

## 2.2. NICE

În urma solicitării, Les Servier a informat autoritățile competente din cadrul NICE că nu o să depună spre evaluare dosarul pentru medicamentul cu DCI Agomelatinum indicat în tratamentul episoadelor depresive majore. Solicitantul a sesizat că în ghidurile clinice publicate de NICE, se recomandă ca primă linie terapeutică în depresie, utilizarea inhibitorilor selectivi ai receptorilor serotoninergici (SSRI), urmați fie de alte medicamente SSRI fie de agenți mai bine tolerați, de generație nouă, ca terapie de linia a doua.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

În această situație NICE **nu poate recomanda** utilizarea agomelatinei pentru tratamentul episoadelor depresive majore deoarece nu a fost solicitată evaluarea tehnică a produsului (TA 231/iulie 2011).

### 2.3. SMC

Medicamentul cu DCI Agomelatinum **nu este recomandat** de autoritățile competente din Scoția în tratamentul episoadelor depresive severe la adulți deoarece s-a considerat că solicitantul nu a depus date comparative din studiile clinice care să aibă ca obiectiv principal determinarea eficacității medicamentelor antidepresive de linia a doua terapeutică și nu a fost prezentată o analiză economică suficient de robustă (raport 564/09).

### 2.4. IQWIG/GB-A

Cu toate că medicamentul a fost introdus pe piață la sfârșitul anului 2011, anul în care a început evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, nu există raport de evaluare, dar DCI-ul este inclus pe lista de medicamente compensate.

## 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 20 de state membre ale Uniunii Europene:

- în baza unui protocol de prescriere:

- 1) **Bulgaria** (50%-prescriere inițiată de medicii psihiatri- recomandat pentru tulburare afectivă bipolară, episod actual de depresie ușoară sau medie F31.3; tulburare afectivă bipolară, episod actual de depresie severă, fără simptome psihotice F31.4; tulburare afectivă bipolară episod actual de depresie severă, cu simptome psihotice F31.5; tulburare afectivă bipolară episod actual mixt F31.6; tulburare afectivă bipolară, în prezent în remisie F31.7; tulburare depresivă recurentă, episod actual ușor F33.0; tulburare depresivă recurentă, episod actual moderat F33.1; tulburare depresivă recurentă, episod actual ușor fără simptome psihotice F33.2; tulburare depresivă recurentă, episod actual ușor cu simptome psihotice F33.3; tulburare depresivă recurentă, în remisie în prezent F 33.4);
- 2) **Republica Cehă** (87,81%- tratament de linia a doua pentru pacienții cu tulburare depresivă fără un răspuns terapeutic suficient pe dozele optime de medicație antidepresivă – doze uzuale multiple fără a depăși doza maximă permisă conform RCP- și/sau la apariția unui efect advers care a dus la întreruperea tratamentului cu alt antidepresiv-disfuncție sexuală, efecte adverse cardiovasculare, creștere în greutate, tulburări de somn și tulburări de vigilență- pe parcursul a



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

- 6-8 săptămâni. Tratamentul cu agemelatina nu este indicat la pacienții la care după 2 luni de la începutul tratamentului nu este dovedit în mod obiectiv efectul terapeutic,
- 3) **Danemarca** (50-85%- la pacienții la care antidepresivele cu rambursare generală nu sunt foarte eficiente sau nu sunt tolerate);
  - 4) **Finlanda** (35%- este compensat doar ambalajul de 98 comprimate);
  - 5) **Grecia** (75% - prescrierea de către psihiatru, neurolog sau medic de familie);
  - 6) **Letonia** (50%- în cazul depresiei asociate cu tulburări ale somnului dacă alte tratamente au eșuat; prescriere de către medicul psihiatru);
  - 7) **Litania** (65%- în cazul depresiei moderate sau severe; în cazul depresiei severe prescriere numai de către medicii psihiatrii, în cazul depresiei moderate inițierea se face de către medicul psihiatru și continuarea prescrierii de către medicul neurolog sau medicul de familie timp de 6 luni);
  - 8) **Slovacia** (90,26% - medicație de primă intenție în cazul tulburărilor depresive majore sau în tulburări depresive și pentru linia a doua, după acțiunea indecvată a altor medicamente din grupul SSRI; prescriere numai de medicul psihiatru);
  - 9) **Slovenia** (70% pe lista P70 real 100%- tulburări depresive majore când tratamentul cu cel puțin un antidepresiv în doza adecvată nu este suficient; se poate prescrie doar în baza unui raport de la medicul psihiatru);
  - 10) **Suedia** (100%- linia a doua de tratament pentru pacienții depresivi care datorită efectelor adverse nu au tolerat și nu au atins remisia cu SSRI sau alt tratament),
  - 11) **Ungaria** (90%- pentru tulburări de stare, pacienți nevrotici, tulburări de somn și somatoforme, nevroza bulimică care nu au răspuns la tratament sau nu au tolerat cel puțin 2 agenți terapeutici listați în secțiunile 7/a2, dar exclusiv pentru indicațiile specificate în RCP; recomandarea se face de către medicul psihiatru și continuarea prescrierii de către medicul de familie pentru 12 luni de la data eliberării recomandării)
- în alte condiții: Cipru (59%), Estonia (50%), Franța (65%), Germania (100%), Irlanda (100%), Marea Britanie (100%), Olanda (100%), Portugalia (37%, 52%), Spania (90%).

#### 4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR EUROPENE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

În ghidul clinic NICE intitulat „*Depression in adults with chronic psychical health problem: recognition and management*” (CG91) publicat în octombrie 2009 se recomandă ca atunci când este necesar prescrierea unui antidepresiv acesta să fie un SSRI deoarece inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei reprezintă un tratament antidepresiv eficient și au un raport beneficiu-risc pozitiv.

- SSRI pot determina hemoragii mai ales la pacienții în vârstă sau la cei aflați sub tratament cu medicamente care pot leza mucoasa gastrointestinală sau afecta coagularea; se recomandă asocierea



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

unui protector al mucoasei gastrice pentru pacienții adulți care iau medicamente antiinflamatoare non-steroidiene sau aspirină;

- Fluoxetinum, fluvoxaminum și paroxetinum pot determina cel mai des interacțiuni medicamentoase comparativ cu alte SSRI;
- Întreruperea tratamentului s-a observat cel mai des în cazul paroxetinei (față de alte SSRI).

Referitor la supradozarea cu medicamente antidepresive, în cazul pacienților care prezintă risc semnificativ de suicid se atrage atenția asupra următoarelor aspecte:

- în comparație cu alte antidepresive, la fel de eficiente, recomandate pentru utilizarea de rutină în asistența primară, venlafaxina prezintă un risc mai mare de deces prin supradozaj,
- antidepresivele triciclice (TCA) cu excepția lofepraminum, prezintă cel mai mare risc de supradozare.

La prescrierea altor medicamente decât SSRI se vor lua în considerare:

- probabilitatea crescută de oprire a tratamentului datorită efectelor secundare și a necesității de creștere graduală a dozei pentru venlafaxinum, duloxetinum și TCA;
- precauții speciale, contraindicații și cerințe privind monitorizarea pentru unele medicamente
  - ✓ potențialul dozelor crescute de venlafaxinum de a exacerba aritmiile cardiace și necesitatea de monitorizare a tensiunii arteriale;
  - ✓ creșterea tensiunii arteriale sub venlafaxinum și duloxetinum;
  - ✓ apariția unei hipotensiuni arteriale ortostatice și aritmie după TCA;
  - ✓ necesitatea monitorizării hematologice în cazul administrării de mianserin la pacienții în vârstă;
- Inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO) ca fenelzinum trebuie prescrisi numai de un medic specialist în sănătatea mintală;
- Nu se recomandă prescrierea medicamentului dosulepin.

În ghidul practic elaborat, în anul 2010 (ediția a treia), de Asociația Americană de Psihiatrie pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu tuburări depresive majore, medicamentele antidepresive au fost grupate în 5 categorii:

1. TCA care în acest ghid includ și antidepresivul tetraciclic maprotilinum,
2. SSRI – fluoxetinum, sertralinum, paroxetinum, fluvoxaminum, citalopramum și escitalopramum,
3. SNRI – venlafaxinum, desvenlafaxinum și duloxetinum,
4. alte medicamente antidepresive – bupropionum, nefazodonum, trazodonum și mirtazapinum,
5. IMAO – fenelzinum, tranlylcyprominum, isocarboxazid și selegilinum în formularea transdermică.

Cu toate că unele studii clinice au sugerat superioritatea unui mecanism de acțiune comparativ cu altul, datele nu au fost considerate replicabile sau suficient de robuste pentru a evidenția o diferență semnificativă din punct de vedere clinic. Pentru majoritatea pacienților, eficacitatea medicamentelor antidepresive este comparabilă între clase și în interiorul aceleiași clase. De aceea, selectarea terapiei





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

antidepresive se va face în funcție de tolerabilitate, siguranță și costuri, precum și de preferințele și istoricul tratamentului medicamentos.

Alți factori vizați au fost: timpul de înjumătățire al medicamentului și potențialul pentru interacțiuni medicamentoase, care sunt influențați de legarea proteinelor plasmatică sau de metabolizarea prin sistemul citocromului P450.

Având în vedere cele de mai sus, următoarele medicamente sunt considerate optime pentru majoritatea pacienților: SSRI, SNRI, mirtazapinum și bupropionum.

Pentru analiza costurilor în tratamentul episoadelor depresive majore la adulți, comparatorul ales de solicitant este duloxetine. Duloxetine există pe 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, Sublista B (50%) și Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C1 „ DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință”, G15 „Boli psihice (schizofrenie, tulburări schizotipale și delirante, tulburări afective majore, tulburări psihotice, acute și boli psihice copii, autism)”.

Considerăm că DCI Duloxetine respectă definiția comparatorului conform Ord.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, dar, medicamentul comparator trebuie să fie genericul cu cel mai mic preț în Canamed. Precizăm că pentru calculul costurilor terapiilor a fost utilizat Catalogul Prețurilor Medicamentelor de uz uman, ediția decembrie 2015.

#### **Agomelatinum**

Valdoxan 25 mg (Les Laboratoires Servier-Franța) este condiționat în cutii cu blistere din Al/PVC cu 28 comprimate filmate care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 169,2 RON (6,04 RON/cpr.film.).

Conform RCP-ului doza recomandată este de 25 mg odată pe zi, administrată oral, seara la culcare. Dacă după două săptămâni de tratament nu apare nici o ameliorare a simptomelor, doza poate fi crescută la 50 mg odată pe zi, adică două comprimate de 25 mg administrate împreună, seara la culcare.

Pacienții cu depresie trebuie tratați o perioadă suficientă de cel puțin 6 luni, pentru a fi siguri de dispariția simptomelor.

Costul celor 6 luni (24 săptămâni) de tratament este: 1944, 88 RON (6,04 RON/zi x 7 zile x 2 săpt. + 6,04 RON x 2/zi x 7 zile x 22 săpt.).

Am calculat costul anual al terapiei cu agomelatinum și în funcție de DDD care este 25 mg: 2198,56 RON/an (6,04 RON/zi x 7 zile x 52 săpt.).



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

#### Duloxetine

Duloxetine Teva 30 mg (Teva Pharmaceuticals SRL-România) este condiționat în cutii cu blistere din PVC-ACLAR+PVCDC-PVC/Al cu 30 capsule gastrorezistente care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 32,17 RON (1,07 RON/cps.).

Conform RCP-ului, doza inițială și doza de întreținere recomandată este 60 mg o dată pe zi, cu sau fără alimente. În studiile clinice au fost evaluate din punctul de vedere al siguranței doze mai mari de 60 mg o dată pe zi, până la doza maximă de 120 mg pe zi. Cu toate acestea, nu există dovezi clinice care să sugereze că pacienții care nu răspund la doza inițială recomandată pot beneficia de creșteri ale dozei. Răspunsul terapeutic se constată de obicei după 2-4 săptămâni de tratament. După consolidarea răspunsului antidepressiv, se recomandă continuarea tratamentului timp de câteva luni, pentru a se evita recăderile. La pacienții care au răspuns la tratamentul cu duloxetină și care au un istoric de episoade depresive majore repetate, poate fi luat în considerare un tratament de lungă durată cu doze de 60 până la 120 mg pe zi.

- tratament cu doze de 60 mg/zi (timp de 6 luni, pentru a avea același termen de comparație cu agomelatinum): 359,52 RON (1,07 RON/cps x 2 cps/zi x 7 zile/săpt x 24 săpt)
- tratament cu doze de 120 mg/zi (timp de 6 luni): 719,04 RON (1,07 RON/cps x 4 cps/zi x 7 zile/săpt x 24 săpt).

Din analiza costurilor celor două terapii se constată că costul tratamentului cu agomelatinum este cu 81,51% (duloxetine- 60mg) respectiv cu 63,03% (duloxetine-120 mg) **mai mare**, comparativ cu duloxetine, deci agomelatinum aduce un impact bugetar pozitiv la bugetul anului în curs.

DDD<sub>Duloxetine</sub>=60 mg, iar costul anual al terapiei este 778,96 RON (1,07 x 2 RON/zi x 7 zile/săpt x 52 săpt).

Din comparația costurilor celor două terapii se observă că pentru medicamentul agomelatinum costul terapiei anuale (în funcție de DDD) este cu 64,56% mai mare comparativ cu cel al duloxetinei, iar impactul bugetar adus de agomelatină este pozitiv (raportat la bugetul anului în curs).



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 5. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
1.1.HAS - BT 3 - scăzut	7	7
1.2. NICE/SMC – nu a fost evaluat	0	
1.3 IQWIG/GB-A – nu există raport	0	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 20 țări	25	25
3. Costurile terapiei –generează cheltuieli mai mari cu cel puțin 5% față de comparator din bugetul anului în care se face evaluarea alocat medicamentelor	0	0
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>32 PUNCTE</b>	

#### 6. CONCLUZII

Conform Ord.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, DCI Agomelatinum nu întrunește punctajul pentru admiterea 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.

#### 7. RECOMANDĂRI

Se recomandă completarea dosarului scriptic și electronic al medicamentului cu DCI Agomelatinum cu raportul HAS (CT 14029 publicat în noiembrie 2015).

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu