

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

0530.2014107706

Datum 27 augustus 2014
Betreft GVS-rapport 14/19 vortioxetine (Brintellix®)

Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

P.K. Cheung
T +31 (0)20 797 88 10

Onze referentie

2014107706

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 14 juli 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel vortioxetine (Brintellix®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Zorginstituut Nederland heeft de inhoudelijke beoordeling, middels een marginale toetsing, afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Vortioxetine is een niet-tricyclisch antidepressivum geïndiceerd voor de behandeling van depressieve episodes bij volwassenen. Elke filmomhulde tablet bevat vortioxetine hydrobromide overeenkomend met 5 mg, 10 mg of 20 mg vortioxetine.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat vortioxetine (Brintellix®) onderling vervangbaar is met de andere op bijlage 1A opgenomen niet-tricyclische antidepressiva in het GVS. Op grond hiervan adviseren wij u vortioxetine op te nemen in het cluster 2N06***O V. Als standaarddosering kan 10 mg worden gehanteerd. Bij opname in het te verzekeren pakket zijn de nadere voorwaarden voor antidepressiva, zoals vermeld op onderdeel 67 van bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering, ook van toepassing op vortioxetine.

Hoogachtend,

Mw. mr. M. van der Veen-Helder
Programmahoofd Pakket

GVS-rapport 14/19
vortioxetine (Brintellix®)

| | |
|--------|------------------|
| Datum | 27 augustus 2014 |
| Status | Definitief |

Colofon

| | |
|---------------------------------|--|
| Volgnummer | 2014093310 |
| Opdrachtgever Contactpersoon | Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92 |
| Afdeling | Pakket |
| Auteur | P.K. Cheung |

Inhoud

Colofon—1

| | |
|----------|--|
| 1 | Inleiding—5 |
| 1.1 | Vortioxetine (Brintellix®)—5 |
| 1.2 | Voorstel fabrikant opname GVS—5 |
| 2 | Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7 |
| 2.1 | Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—8 |
| 2.1.1 | Gelijksoortig indicatiegebied—8 |
| 2.1.2 | Gelijke toedieningsweg—8 |
| 2.1.3 | Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8 |
| 2.1.4 | Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8 |
| 2.1.4.1 | Gunstige effecten—9 |
| 2.1.4.2 | Ongunstige effecten—15 |
| 2.1.4.3 | Conclusie over klinisch relevante eigenschappen—16 |
| 2.1.5 | Toepasbaarheid—16 |
| 2.1.6 | Gebruiksgemak—16 |
| 2.1.7 | Ervaring—16 |
| 2.2 | Conclusie onderlinge vervangbaarheid—17 |
| 2.3 | Standaarddosering—17 |
| 3 | Conclusie plaatsing in GVS—19 |
| 4 | Literatuur—21 |

1 Inleiding

In de brief van 14 juli 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een toetsing uit te voeren over het geneesmiddel vortioxetine (Brintellix®). Aanleiding hiervoor is een verzoek van de fabrikant om Brintellix® te laten opnemen in het Geneesmiddelen Vergoeding Systeem (GVS). Het betreft een marginale toetsing.

1.1 Vortioxetine (Brintellix®)

*Samenstelling*¹

Een filmomhulde tablet bevat vortioxetine hydrobromide overeenkomend met 5 mg, 10 mg, 15 mg of 20 mg vortioxetine. Brintellix® druppels bevat 20 mg/ml vortioxetine.

*Geregistreerde indicatie*¹

Voor de behandeling van depressieve episodes bij volwassenen.

*Dosering*¹

Eenmaal daags 10 mg bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar. Vanaf 65 jaar: starten met 5 mg eenmaal daags. Dosis kan aangepast worden afhankelijk van individuele respons. De dosis kan verhoogd worden tot maximaal 20 mg eenmaal daags of verlaagd worden tot een minimum van 5 mg eenmaal daags.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van vortioxetine (Brintellix®) is van mening dat vortioxetine onderling vervangbaar is met de antidepressiva in cluster 2N06***O V en kan daarom worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv) in hetzelfde cluster. Omdat het bestaande cluster 2N06***O V meer dan drie werkzame stoffen bevat, komt vortioxetine in aanmerking voor een marginale toetsing.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van het middel (in dit geval vortioxetine) is ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Vortioxetine is een niet-tricyclisch antidepressivum. De WHO heeft dit middel ingedeeld in de farmacotherapeutische groep van de overige antidepressiva met de ATC-code N06AX26.²

Het werkingsmechanisme van vortioxetine is gerelateerd aan de directe modulatie van serotonerge receptoractiviteit en remming van de serotonine- (5-HT-) transporter. Niet-klinische gegevens duiden erop dat vortioxetine een 5-HT₃-, 5-HT₇- en 5-HT_{1D}-receptorantagonist, een partiële 5-HT_{1B}-receptoragonist, een 5-HT_{1A}-receptoragonist en een 5-HT-transporterremmer is, hetgeen leidt tot modulatie van neurotransmissie in verschillende systemen, waaronder voornamelijk de serotonine-, maar waarschijnlijk ook de norepinefrine-, dopamine-, histamine-, acetylcholine-, GABA- en glutamaatsystemen. Deze multimodale activiteit wordt verantwoordelijk geacht voor de antidepressieve en anxiolytisch-achtige effecten en de verbetering van cognitieve functies, leren en geheugen die werden waargenomen met vortioxetine in onderzoek bij dieren.¹

Er zijn meerdere geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie 'behandeling van depressieve episodes bij volwassenen'. De volgende werkzame stoffen met een ATC-code van N06**** en bestemd voor een toepassing bij de behandeling van depressie zijn op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering opgenomen:

| ATC-code | GVS-cluster | Stofnaam | Opmerking |
|----------|-------------|---------------|--|
| N06AA02 | 0N06AAAO V | Imipramine | Groep met niet-selectieve |
| N06AA04 | 0N06AAAO V | Clomipramine | monoamine |
| N06AA09 | 0N06AAAO V | Amitriptyline | reuptake remmers |
| N06AA10 | 0N06AAAO V | Nortriptyline | (tricyclische |
| N06AA12 | 0N06AAAO V | Doxepine | antidepressiva; |
| N06AA16 | 0N06AAAO V | Dosulepine | TCA). |
| N06AA21 | 0N06AAAO V | Maprotiline | |
| N06AX16 | 2N06AAAO V | Venlafaxine | Supercluster met |
| N06AB03 | 2N06ABAO V | Fluoxetine | meerdere ATC5- |
| N06AB04 | 2N06ABAO V | Citalopram | codes. |
| N06AB05 | 2N06ABAO V | Paroxetine | |
| N06AB06 | 2N06ABAO V | Sertraline | |
| N06AB08 | 2N06ABAO V | Fluvoxamine | |
| N06AB10 | 2N06ABAO V | Escitalopram | |
| N06AX21 | 2N06ABAO V | Duloxetine | |
| N06AX22 | 2N06ABAO V | Agomelatine | |
| N06AG02 | 2N06AGAO V | Moclobemide | |
| N06AX11 | 2N06AXAO V | Mirtazepine | |
| N06AX05 | 2N06AXBO V | Trazodon | |
| N06AX12 | 2N06BAAO V | Bupropion | |
| N06AX03 | 3N06AXAO V | Mianserine | Aparte cluster door bijwerking (agranulocytose). |

Keuze van behandeling waarmee wordt vergeleken:

Bij de behandeling van een depressie geschiedt de keuze van een geneesmiddel op basis van de ernst van de depressie, co-morbiditeit, de bijwerkingen, ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de tricyclische antidepressiva (TCA's). Met uitzondering van lithium en mianserine kunnen alle antidepressiva worden beschouwd als standaardmiddelen.^{3 4}

Dit houdt in dat de middelen in het cluster 0N06AAAO V (7 TCA's) en de middelen in het supercluster 2N06***O V (13 niet-TCA's) in aanmerking komen als vergelijkende behandelingen voor vortioxetine.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

De zeven middelen die zijn opgenomen in het GVS cluster 0N06AAAO V (imipramine, clomipramine, amitriptyline, nortriptyline, doxepine, dosulepine, maprotiline) en de 13 middelen in het supercluster 2N06***O V^I (venlafaxine, fluoxetine, citalopram, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, escitalopram, duloxetine, agomelatine, moclobemide, mirtazepine, trazodon, bupropion) zijn alle, evenals vortioxetine, geïndiceerd voor een toepassing bij de hoofdindicatie depressie.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Vortioxetine is net als de tricyclische en niet-tricyclische antidepressiva alleen als een orale toediening beschikbaar.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Vortioxetine is net als de tricyclische antidepressiva en niet-tricyclische antidepressiva bestemd voor personen ouder dan 18 jaar.

Verder is fluoxetine, naast een registratie voor een toepassing bij volwassenen, ook geregistreerd voor een toepassing bij kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder. Echter, er bestaat geen aparte toedieningsvorm van fluoxetine specifiek voor kinderen en adolescenten.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van vortioxetine ten opzichte van de antidepressiva zoals genoemd in paragraaf 2.1.1. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier [1], de EPAR van Brintellix® [5] en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 30 juli 2014. De gebruikte zoektermen voor de search in Cochrane zijn: 'depression' in Record title; Cochrane review group: Depression, anxiety and neurosis group.

^I De supercluster 2N06***O V bevat meerdere ATC-5 codes: N06AAAO, N06ABAO, N06AGAO, N06AXAO, NO6AXBO en NO6BAAO.

De gebruikte zoektermen voor Pubmed zijn: ("vortioxetine"[Supplementary Concept] OR "vortioxetine"[All Fields] OR "brintellix"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp].

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

De klinische studie van McIntyre 2014 [6] betreft een RCT met als doel de cognitieve functie van patiënten met depressie te onderzoeken na een behandeling met vortioxetine. De uitkomstmaten voor de effectiviteit (in dit geval de MADRS-score) wordt slechts als een van de secundaire uitkomstmaten meegenomen. Omdat er problemen kunnen zijn met de power voor deze secundaire uitkomstmaten, wordt deze studie niet inhoudelijk besproken.

In het dossier is ook een manuscript bijgesloten over een meta-regressie analyse waarbij vortioxetine indirect wordt vergeleken met 7 antidepressiva. Dit manuscript is niet meegenomen bij deze beoordeling omdat het om een ongepubliceerd artikel gaat, dat nog niet is geaccepteerd door een peer-reviewed tijdschrift.

2.1.4.1 Gunstige effecten

Relevante uitkomstmaten

De werkzaamheid wordt beoordeeld op de symptomatische verbetering gemeten op scoringschalen voor depressie. Geaccepteerde schalen die als primair eindpunt worden gebruikt om symptomatische verbetering te bepalen zijn de Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) en de Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS).

Een verschil in score tussen beide behandelarmen van 3 tot 4 punten in gemiddelde verandering vanaf de uitgangswaarde van respectievelijk de HAMD-score en de MADRS-score wordt als klinisch relevant beschouwd.³ De effectiviteit kan worden gedefinieerd als een blijvende remissie gedurende tenminste 1 jaar in de dagelijkse praktijk gemeten. Remissie wordt in de klinische studies gedefinieerd als een MADRS score van <10.

Tabel 1A. Klinische studies die zijn betrokken bij de beoordeling.

Direct vergelijkende (placebo)-gecontroleerde kortdurende studies met vortioxetine bij depressie.

| <i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref] (studienamen)</i> | <i>Studieopzet</i> | <i>patiënten Aantal (randomisatie verhouding)</i> | <i>Kenmerken</i> | <i>interventie en controle</i> | <i>Follow-up duur</i> | <i>Belangrijkste uitkomstmaten</i> |
|--|--|---|--|--|-----------------------|---|
| Alvarez 2012 [7] (HLu11492A) | RCT met placebo en actieve controle (dubbel blind) | 429 (1:1:1:1:1) | 18-65 jr; MDD met actieve episode (MDE); MADRS-score ≥ 30 | - VOR (5 of 10 mg/dag) - placebo - VLF | 6 wkn | 1 ^e : MADRS score. 2 ^e : HAMD-24, CGI-I; % in remissie, % met respons. |
| Baldwin 2012 [8] (HLu11984A) | RCT met placebo en actieve controle (dubbel blind) | 766 (1:1:1:1:1) | 18-75 jr; MDD met actieve episode (MDE); MADRS-score ≥ 26 | - VOR (2½, 5 of 10 mg/dag) - placebo - DLX | 8 wkn | 1 ^e : MADRS score 2 ^e : HAMD-24, CGI-I; % in remissie, % met respons. |

| | | | | | | |
|---|--|---------------|---|---|-------|--|
| Boulenger 2014 [9] (HLu13267A) | RCT met placebo en actieve controle (dubbel blind) | 608 (1:1:1:1) | 18-75 jr; Terugkerend MDD met actieve episode (MDE) ≥ 3 mnd; MADRS-score ≥ 26 | - VOR (15 of 20 mg/dag) - placebo - DLX | 8 wkn | 1 ^e : MADRS score. 2 ^e : CGI-I; % in remissie, % met respons. |
| Henigsberg 2012 [10] (TAK 305; NCT00735709) | RCT met placebo en actieve controle (dubbel blind) | 560 (1:1:1:1) | 18-75 jr; MDE ≥ 3 mnd; MADRS-score ≥ 26 | - VOR (1, 5 of 10 mg/dag) - placebo | 8 wkn | 1 ^e : HDRS-24 (=HAMD-24) (Δ einde f-up tov baseline). 2 ^e : SDS; CGI-I, responders. |
| Jain 2012 [11] (TAK 303) | RCT met placebo (dubbel blind) | 600 (1:1) | 18-75 jr; MDD met episode ≥ 3 maanden; MADRS-score ≥ 30 | - VOR (5 mg/dag) | 6 wkn | 1 ^e : HAMD-24. 2 ^e : % met respons, CGI-I, % in remissie |
| Mahableshwarkar 2013 [12] (TAK304; NCT00672620) | RCT met placebo en actieve controle (dubbel blind) | 611 (1:1:1:1) | 18-75 jr; MDE ≥ 3 mnd; MADRS-score ≥ 22 | - VOR (2½ of 5 mg/dag) - placebo - DLX | 8 wkn | 1 ^e : HAMD-24. 2 ^e : % met respons, CGI-I, % in remissie. |

Studie bij ouderen:

| | | | | | | |
|------------------------------|---|-------------|---|--|-------|---|
| Katona 2012 [13] (HLu12541A) | RCT met placebo en actieve controle (dubbel blind); Alleen een vergelijking met placebo en niet met de actieve controle. | 452 (1:1:1) | ≥ 65 jr (gemiddeld 70,6 jr); MDD met actieve episode (MDE) ≥ 4 wkn; MADRS-score ≥ 26 | - VOR (5 mg/dag) - placebo - DLX | 8 wkn | 1 ^e : HAMD-24 (2 ^e : CGI-I respons, remissie, cognitie) |
|------------------------------|---|-------------|---|--|-------|---|

VOR: vortioxetine (Lu AA21004; 2,5 – 20 mg per dag)

VLF: venlafaxine XR 225 mg/dag

DLX: duloxetine 60 mg/dag

CGI-I : Clinical Global Impression – Global Improvement score

CGI-S: Clinical Global Impression – Global Severity score

MDD: major depressive disorder; MDE: major depressive episode; SDS: Sheena Disability Scale

Tabel 1B. Klinische studies die zijn betrokken bij de beoordeling.Langer durend onderzoek met een follow-up ≥ 24 weken.

| <i>1^e auteur, jaar van publicatie [ref]</i> | <i>studieopzet</i> | <i>patiënten aant al</i> | <i>kenmerk en</i> | <i>interventie en controle</i> | <i>duur</i> | <i>belangrijkste uitkomstmat en</i> |
|--|---|---|---|--|--|--|
| Boulenger 2012 [14] (Hlu11985A) | RCT, 2- fasisch. <u>Fase 1:</u> acute behandeling (open label) week 1-12. <u>Fase 2:</u> relaps preventie van ptn in remissie* (dubbelblind placebo gecontroleer d) wk24-64. | 639 396 | 18-75 jr. MDD met actief episode ≥ 4 wkn; MADRS- score ≥ 26 | <u>Fase 1:</u> VOR (5 of 10 mg/dag) <u>Fase 2:</u> VOR (dosering uit fase 1; n=204) versus Placebo (n=192) | 12 wkn Minimaal 24 wkn behandele n in geblindeer de fase 2 | 1 ^e : tijd tot relaps (in de eerste 24 weken van de dubbel blind periode). |
| Baldwin 2012 [15] (NCT0069430 4) | Open label, 2-fasisch extensie studie van [8] <u>Fase 1:</u> lead-in studie, geblindeerd. <u>Fase 2:</u> extensie studie (open label) | 605 535 | 18-75 jr MDD met actief episode (MDE); MADRS- score ≥ 26 MADRS- score 13,5 \pm 8,7 | <u>Fase 1:</u> - VOR (2½, 5 of 10 mg/dag - placebo - DLX <u>Fase 2:</u> 1 ^e week VOR 5 mg/dag. Daarna 2½, 5 of 10 mg/dag (keuze arts) | 8 wkn 52 wkn | 1 ^e : bijwerking 2 ^e : MADRS, HAMD-24, CGI-S, respons, remissie. |
| Alam 2013 [16] (Studie 301; NCT0070798 0) | Open label, extensie studie van [12 en 10], flexibele dosis VOR. | 836 (387 plus 449) | Zie TAK 304 [12] en TAK 305 [10] | <u>Fase 1:</u> -VOR (1/2½/5/10 mg per dag) - placebo - DLX <u>Fase 2:</u> iedereen die fase 1 heeft afgerond krijgt VOR (2½, 5 of 10 mg/dag). | 8 wkn 52 wkn | 1 ^e : bijwerking 2 ^e : HAM- D24, MADRS, CGI-S, SF- 36, SDS. |

Afkortingen: zie onder tabel 1.* remissie: MADRS ≤ 10 .

| Tabel 2A: Gunstige effecten van vortioxetine en de vergeleken behandelingen, bij volwassen patiënten met depressie, na 6 of 8 weken behandeling. | | | | | | |
|--|-----------------------|-----|--|--------------------------|----------------------|-----------------------|
| Studie | Geneesmiddel (mg/dag) | N | Resultaat (FAS, LOCF) | | | |
| | | | 1 ^e uitkomst: MADRS score# | MADRS score tov placebo | Respons MADRS (%) @ | Remissie MADRS (%) & |
| Alvarez 2012 [7] (HLu11492A) 6 weken | -vortioxetine 5 | 108 | -20,4±1,0 | -5,9±1,4* | 67 | 49 |
| | -vortioxetine 10 | 100 | -20,2±1,0 | -5,7±1,4* | 68 | 49 |
| | -placebo | 105 | -14,5±1,0 | Referentie | 45 | 27 |
| | -venlafaxine XR 225 | 113 | -20,9±1,0 | -6,4±1,4* | 72 | 55 |
| Baldwin 2012 [8] (HLu11984A) 8 weken | vortioxetine 2½ | 155 | -16,2±0,8 | -1,4 (ns) | 54 | 33 |
| | -vortioxetine 5 | 157 | -16,5±0,8 | -1,7 (ns) | 56 | 36 |
| | -vortioxetine 10 | 151 | -16,3±0,8 | -1,5 (ns) | 58 | 36 |
| | -placebo | 148 | -14,8±0,8 | Referentie | Referentie | Referentie |
| | -duloxetine 60 | 157 | -16,8±0,8 | -2,0 (ns) | 57 | 36 (Δ tov placebo) |
| Boulenger 2014 [9] (HLu13267A) 8 weken | -vortioxetine 15 | 151 | -17,2* | -5,5±1,1* | 57,0 | 34,9 |
| | -vortioxetine 20 | 151 | -18,8* | -7,1±1,1* | 61,6 | 38,4 |
| | -placebo | 158 | -11,7 | Referentie | 32,3 | 19,0 |
| | -duloxetine 60 | 147 | -21,2* (FAS,MMRM) | -9,5* | geen data | geen data |
| Henigsberg 2012 [10] (TAK 305; NCT00735709) 8 weken | -vortioxetine 1 | 124 | -14,9±0,7 | -4,0±1,0^ | 46,8^ | 25,9 (ns) |
| | -vortioxetine 5 | 129 | -15,1±0,7 | -4,2±1,0^ | 43,9^ | 28,8 (ns) |
| | -vortioxetine 10 | 122 | -15,7±0,7 | -4,8±1,0^ | 48,9^ | 26,6 (ns) |
| | -placebo | 128 | -10,9±0,7 (FAS,MMRM) | Referentie | 24,5 | 16,5 |
| | | | 1 ^e uitkomst : HAMD24 score | HAMD24 score tov placebo | Respons (HAMD24) (%) | Remissie (MADRS) (%) |
| Jain 2012 [11] (TAK 303) 6 weken | -vortioxetine 5 | 300 | -14,6±0,7 | -0,74±0,9 | 46,2 | 29,1 |
| | -placebo | 300 | -13,9±0,7 | (ns) | 46,2 ns | 32,2 (ns) |
| Mahableshwarkar 2013 [12] (TAK304; NCT00672620) 8 weken | vortioxetine 2½ | 146 | -12,1±0,7 | -1,6 (ns) | 41,1 | 33,0 |
| | -vortioxetine 5 | 153 | -11,1±0,7 | -0,6 (ns) | 37,9 | 26,7 |
| | -placebo | 149 | -10,5±0,8 | Referentie | 32,2 | 46,4 |
| | -duloxetine 60 | 149 | -13,5±0,8¥ | -3,0 ¥ | 51,0^ | 27,7 |
| Katona 2012 [13] (HLu12541A; ≥65 jaar) 8 weken | -vortioxetine 5 | 154 | -13,7±0,7 | -3,3±1,0^ | 53,2 | 33,8 |
| | -placebo | 145 | -10,3±0,8 | Referentie | 35,2 | 46,9 |
| | -duloxetine 60 | 147 | -15,8±0,8 | -5,5±1,0* | 63,3 | 20,7 |
| <p># MADRS score: gemiddelde afname in MADRS totaal score na 6 of 8 weken. @ response: percentage patiënten met ≥50% afname van de MADRS. & remissie: percentage patiënten met MADRS ≤10. * p<0,0001; ^: p<0,001;; ¥:p <0,005; ns: niet significant. Statistische toetsen zijn allen t.o.v. placebo.</p> | | | | | | |

| Tabel 2B: Gunstige effecten van vortioxetine[¥] versus placebo, bij volwassen patiënten met depressie, in langer durend studie (minimaal 24 weken). | | | | | | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|---|---|--|---------------------|--|
| | MADRS score op baseline | MADRS score einde f-up | Verskil tussen studie armen | Respons @ (%) | Remissie # (%) | Relaps * (%) | tijd tot relaps (24 wkn vs placebo) |
| <i>Boulenger [14] (Hlu11985A); terugval preventie.</i> | | | | | | | |
| 1) open label: flexibele dosis VOR (12 wkn) | 32,3±4,1 | 7,0±6,4 | | 75,7 | 432 | | |
| 2) Dubbel blind: - VOR (5 of 10 mg) - placebo (≥24 wkn) | 4,9±3,0 4,7±3,2 | (5,1) (4,3) | -2,1 [95% BI: -3,2 tot -0,8] p<0,01 | | | 13% 26% | HR: 2,01 [95% BI: 1,26-3,21] p=0,004 |
| <i>Alam[16] (Studie 301; NCT00707980); extensie studie van [10] en [12]. Behoud van respons.</i> | | | | | | | |
| | HAMD-24 score op baseline | HAMD-24 score, einde f-up | Verskil tussen studie armen | HAMD24 respons ratio, einde f-up (%) | HAMD17 remissie ratio, einde f-up (%) | | |
| open label, flexibele dosis VOR (52 wkn) | 17,6±9,4 | 8,2±7,1 | -8,2 | 60,2 | 55,8 | | |
| <p>[¥] dosering van vortioxetine (VOR) in de extensiestudies wordt door arts bepaald (2½-10 mg/dag).</p> <p>@ response: percentage patiënten met ≥50% afname van de MADRS aan het einde van de follow-up.</p> <p># remissie: percentage patiënten met MADRS ≤10 aan het einde van de follow-up.</p> <p>* Relaps: MADRS totaal score ≥22.</p> | | | | | | | |

Voor de registratie is vortioxetine onderzocht in meer dan 3700 patiënten met een depressieve stoornis (MDD; major depressive disorder). De meeste studies zijn korte termijn studies met een behandeling van maximaal 12 weken. In de SmPC van Brintellix [1] is te lezen dat de werkzaamheid van vortioxetine werd aangetoond bij minstens één doseringsgroep in 9 van de 12 studies, waarbij ten minste 2 punten verschil werd aangetoond in de Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) of de Hamilton Depression Rating Scale 24-items (HAM-D24).

Kortdurend onderzoek

In tabel 1A van dit rapport zijn 7 gepubliceerde korte termijn onderzoeken beschreven. Deze studies omvatten volwassen patiënten met depressie die een MADRS score hebben van 22 of hoger bij aanvang van de studie.

In de studie van Katona [13] zijn de effecten van vortioxetine bij ouderen onderzocht (gemiddelde leeftijd 70,6 jaar).

Vier van de 7 studies laten een gunstig effect op depressie zien na een behandeling van 6 tot 8 weken met vortioxetine. De afname van de MADRS of HAMD-24 score, i.e. verbetering van de symptomen, is in alle gevallen significant groter dan de controle (placebo) groep.

In de studie van Alvarez [7] is een significante afname in de MADRS score van 5,7 punten gevonden in vergelijking met placebo; in de studie van Baldwin [8] een afname van 5,5 punten (vortioxetine 15 mg/dag); in de studie van Henigsberg [10] is een afname van 4,8 punten in de MADRS score gevonden. In de studie met de oudere populatie (Katona [13]) is de primaire uitkomstmaat de HAMD-24, deze is met 3,3 punten afgenomen na een behandeling met vortioxetine 5 mg/dag.

Sommige klinische studies bevatten ook een studiearm met een actieve referentie, bestaande uit duloxetine of venlafaxine. Wat de werkzaamheid van vortioxetine is ten opzichte van deze actieve referenties is niet bekend. Een directe vergelijking tussen vortioxetine en de actieve referentiearm is namelijk niet voorzien in de onderzoeksopzet, om die reden is er onvoldoende statistische power voor een dergelijke vergelijking.

In 3 van de 4 studies met positieve uitkomsten is een arm met actieve referentie aanwezig (Alvarez, Boulenger en Katona), in alle gevallen heeft de groep met actieve referentie een grotere afname in de MADRS of HAMD24 score dan de vortioxetine groep. De betekenis hiervan is onduidelijk omdat een statistische toets ontbreekt.

In de andere 3 (van de 7) studies kan geen significant verschil worden gevonden tussen een behandeling met vortioxetine en een behandeling met placebo. In de studie van Baldwin [8] is het verschil met placebo -1,5 punten (MADRS score; vortioxetine 10 mg/dag); in de studie van Jain [11] -0,74 punten (HAMD24 score; vortioxetine 5 mg/dag) en in de studie van Mahableshwarkar [12] -0,6 punten (HAMD24 score vortioxetine 5 mg/dag).

Hierbij dient opgemerkt te worden dat de actieve referentie in studie van Baldwin (duloxetine 60 mg/dag) ook geen significant effect liet zien bij de gunstige effecten: de MADRS score nam met 2,0 punten af t.o.v. de placebo groep (niet significant). In de studie van Mahableshwarkar is de actieve referentie (eveneens duloxetine 60 mg/dag) wel effectief gebleken: de HAMD24 score nam met 3,0 punten meer af dan de placebo groep ($P < 0,005$). In deze studie is vortioxetine 5 mg aangetoond niet beter werkzaam dan placebo.

Langer durend onderzoek

Er zijn 3 studies gepubliceerd die de langere termijn effecten van vortioxetine hebben onderzocht, van 2 studies zijn de resultaten beschreven in tabel 2B.

Deze lange termijn (extensie)studies zijn primair bedoeld om de bijwerkingen, terugval/ behoud van respons van vortioxetine nader te bestuderen. Een tweetal studies evalueert de effecten na 1 jaar (Baldwin [15] en Alam [16]) en bij de derde studie (Boulenger [14]) is de follow-up tenminste 24 weken (24 tot 64 weken).

In een terugval preventie studie van Boulenger [14] werd het behoud van de antidepressieve werkzaamheid (behoud van een lage MADRS score) aangetoond. Patiënten in remissie (na een behandeling van 12 weken met vortioxetine, fase 1)

worden ingedeeld in vortioxetine (5 of 10 mg/dag) of in placebo. Voor de start van deze dubbel blinde periode (fase 2) hebben de groepen een MADRS score van 4,9 (vortioxetine groep) en 4,7 (placebo groep). Aan het einde van de follow-up periode zijn deze scores respectievelijk 5,1 en 4,3. Het verschil tussen beide onderzoeksarmen is -2,1 [95% BI: -3,2 tot -0,8] met een $p < 0,01$. De klinische relevantie van deze statistische significantie in MADRS score is onduidelijk: deze patiënten waren immers al in remissie (MADRS < 10).

In de studie is terugval (relaps) gedefinieerd als het (opnieuw) bereiken van een MADRS score van ≥ 22 . Er zijn meer mensen in de placebo groep die een terugval hebben dan in de vortioxetine groep, namelijk 50 mensen uit de placebo groep (26%) en 27 mensen uit de vortioxetine groep (13%). Op het primaire eindpunt van de studie, de tijd tot terugval in een MDD, was vortioxetine superieur gebleken ($p = 0,004$) ten opzichte van placebo met een hazard ratio van 2,01 [95% BI: 1,26-3,21]. Dit betekent dat het risico op terugval twee keer groter was bij de placebo groep dan bij de vortioxetine groep.

De studie van Baldwin [15] (data niet getoond in tabel 2B) is eveneens opgezet om de verdraagbaarheid en veiligheid in een langer durende studie te onderzoeken. De MADRS score is om die reden ook geen primaire uitkomstmaat. Hieruit is gebleken dat het respons redelijk is gebleven na een langer follow-up periode. Na 52 weken behandelen met vortioxetine (open label) nam de gemiddelde MADRS score verder af met 8 punten (van $13,5 \pm 8,7$ naar $5,5 \pm 6,0$) in vergelijking met 8 weken behandelen. De groep mensen in remissie (MADRS ≤ 10) nam toe van 42% naar 83%. Patiënten in remissie ($n = 226$) aan het begin van de studie heeft 9,7% kans op terugval (MADRS score van ≥ 22).

Ook de studie van Alam [16] is primair opgezet om de veiligheid en verdraagzaamheid van vortioxetine te onderzoeken. In deze studie is de HAMD24 score een secundaire uitkomstmaat. Na 52 weken (open label) behandelen met vortioxetine is de HAMD24 score met 8,2 punten afgenomen.

Samenvattend:

Vortioxetine is onderzocht in meerdere kortdurende onderzoeken (6-8 weken) bij volwassenen met depressie. Van 7 studies zijn de resultaten gepubliceerd als artikel. In 4 van de 7 dubbelblinde onderzoeken, inclusief een studie met ouderen, is vortioxetine werkzaam gebleken dan placebo. In sommige studies is ook een arm met actieve referentie (duloxetine of venlafaxine) meegenomen. Hoewel de gunstige effecten van vortioxetine kleiner lijken te zijn dan de actieve referentie, is vortioxetine niet bewezen slechter dan duloxetine of venlafaxine. Door het ontbreken van een statistisch toetsing is een gefundeerde uitspraak over deze directe vergelijking niet mogelijk.

In de andere 3 (van de 7) gepubliceerde studies kunnen de gunstige effecten van dit middel niet worden aangetoond. Daar is vortioxetine niet werkzaam dan placebo. De werkzaamheid op de langere termijn (tenminste 24 weken) is aangetoond in 3 studies. In 1 studie is gebleken dat het risico op terugval twee keer groter was bij de placebo groep dan bij de vortioxetine groep.

Conclusie over gunstige effecten:

De gunstige effecten van vortioxetine komen overeen met die van de niet-tricyclische antidepressiva.

2.1.4.2 Ongunstige effecten

De therapeutische doseringen van vortioxetine (5 tot 20 mg per dag) wordt door volwassenen goed verdragen.^{1 5} Volgens de EPAR van Brintellix® is het

veiligheidsprofiel van vortioxetine vergelijkbaar met andere antidepressiva die een aangrijpingspunt hebben op het serotonine systeem.

Bijwerkingen die gemeld zijn waren in het algemeen mild tot matig en kwamen voor tijdens de eerste 2 weken van de behandeling. Deze waren meestal van voorbijgaande aard en leidden doorgaans niet tot het stopzetten van de behandeling.

De meest voorkomende bijwerking was misselijkheid. Bijna een derde van de onderzochte populatie meldt deze bijwerking tijdens de eerste week van de behandeling. De incidentie van misselijkheid neemt toe naarmate de dosering hoger is. In de studies wordt een vergelijkbare incidentie van misselijkheid gezien bij de vergeleken behandelingen van duloxetine en venlafaxine.

Andere vaak gemelde bijwerkingen zijn: hoofdpijn, droge mond, duizeligheid en diarree. Ernstige bijwerkingen die leiden tot het staken van de behandelingen zijn klachten bij het maag-darmstelsel, zenuwstelsel en psychiatrische aandoeningen. Verder komen spontane abortus en (gedachte tot) zelfdoding in grote lijnen even vaak voor in de verschillende onderzoeksarmen.

Suïcidale gedachte/zelfdoding is een klasse effect bij antidepressiva. Op basis van de beschikbare data lijkt het gebruiken van vortioxetine niet tot een hoger risico tot zelfdoding te leiden dan het gebruik van andere antidepressiva. De langere termijn effecten van vortioxetine zullen nader worden onderzocht via de PASS study (post-authorisation safety study) zoals vereist door de registratieautoriteit.⁵

Tricyclische antidepressiva (middelen in cluster 0N06AAAO V) komen ook in aanmerking als keuzen van behandeling waarmee vortioxetine kan worden vergeleken. Hiervoor ontbreekt echter onderzoeksgegevens, een directe vergelijking tussen vortioxetine en TCA's is niet beschikbaar.

Conclusie over ongunstige effecten:

De ongunstige effecten van vortioxetine komen overeen met die van de niet-tricyclische antidepressiva.

- 2.1.4.3 Conclusie over klinisch relevante eigenschappen
Op basis van de gunstige en ongunstige effecten kan worden geconcludeerd dat er geen sprake is klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen vortioxetine en de niet-tricyclische antidepressiva.
- 2.1.5 *Toepasbaarheid*
Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat vortioxetine en de niet-tricyclische antidepressiva even breed toepasbaar zijn.
- 2.1.6 *Gebruiksgemak*
Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van vortioxetine en de orale antidepressiva luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van deze geneesmiddelen hetzelfde is.
- 2.1.7 *Ervaring*
Vortioxetine (Brintellix®) is sinds 18 december 2013 geregistreerd in de EU.

Agomelatine (Valdoxan®) heeft een handelsvergunning sinds februari 2009. Andere antidepressiva zijn al langer dan 10 jaar op de markt.

Conclusie: De ervaring met vortioxetine is beperkt. Met agomelatine is deze voldoende en met de andere antidepressiva ruim.

2.2 **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Vortioxetine (Brintellix®) is onderling vervangbaar met de niet-tricyclische antidepressiva geneesmiddelen in het GVS cluster 2N06A**O V, waarin 13 middelen zijn opgenomen: venlafaxine, fluoxetine, citalopram, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, escitalopram, duloxetine, agomelatine, moclobemide, mirtazepine, trazodon, bupropion.

2.3 **Standaarddosering**

De World Health Organisation (WHO) heeft nog geen DDD vastgesteld voor vortioxetine. Er is wel een voorstel gedaan voor 10 mg (oraal).¹⁷ In de SmPC van Brintellix® wordt een dosering aanbevolen van eenmaal daags 10 mg vortioxetine bij volwassen jonger dan 65 jaar.

Conclusie: De standaarddosering van vortioxetine kan worden vastgesteld op 10 mg per dag.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Vortioxetine kan op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering worden geplaatst in supercluster 2N06***O V, samen met de daarin opgenomen niet-tricyclische antidepressiva. Na toevoeging van vortioxetine zal dit cluster 14 werkzame stoffen bevatten. De standaarddosis voor vortioxetine kan vastgesteld worden op 10 mg.

Bij opname in het pakket zullen de nadere voorwaarden op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering voor antidepressiva ook van toepassing zijn voor vortioxetine.

Onderdeel 67 van bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering luidt als volgt:

67. Antidepressiva

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die op dit geneesmiddel is aangewezen overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard of die voor dit geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Geneesmiddelenwet is geregistreerd, met dien verstande dat dit geneesmiddel niet tot de verzekerde prestaties behoort indien het wordt gebruikt in het kader van een behandeling die gericht is op het stoppen met roken.

4 Literatuur

- 1 EMA. Samenvatting van de Productkenmerken, Brintellix®, vortioxetine. Herziening maart 2014.
- 2 WHO (World Health Organization) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Geraadpleegd op 21-07-2014 via: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06AX26
- 3 Farmacotherapeutische rapport agomelatine (Valdoxan®). 23-11-2009.
- 4 Farmacotherapeutisch Kompas. Geraadpleegd op 25-07-2014 via: <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/inleidendeteksten/i/inl%20depressie%20en%20antidepressiva.asp>
- 5 EMA. European Public Assessment Report Brintellix®, vortioxetine, 24 oktober 2013.
- 6 McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Apr 30:1-11.-11.
- 7 Alvarez E, Perez V, Dragheim M 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.
- 8 Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012 Jul;22(7):482-91.
- 9 Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014 May;29(3):138-49.
- 10 Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2012 Jul;73(7):953-9. Studie protocol zie <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00735709>.
- 11 Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Mar;16(2):313-21.
- 12 Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2013 Mar;29(3):217-26. Studie protocol zie <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00672620>.
- 13 Katona C, Hansen T, Olsen CK. A 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.
- 14 Boulenger JP, Loft H, Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol.* 2012 Nov;26(11):1408-16.
- 15 Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2012 Oct;28(10):1717-24. Studieprotocol: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00694304>

- 16 Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014 Jan;29(1):36-44. Studie protocol zie: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00707980>.
- 17 WHO site, new DDD's. Geraadpleegd op 21-07-2104 via http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_ddds.