



(20523/20524) BRINTELLIX, Lundbeck AG

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2016

1 Zulassung Swissmedic

BRINTELLIX wurde von Swissmedic per 9. Juni 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

Brintellix ist indiziert zur Behandlung von depressiven Episoden bei Erwachsenen („Major Depressive Episodes“) sowie zur anschliessenden Erhaltungstherapie bei den Patienten, deren depressive Symptomatik in der Akutbehandlung gut auf Brintellix angesprochen hat.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1: Alvarez E et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. International Journal of Neuropsychopharmacology 15.5 (2012): 589-600.

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Venlafaxin-referenzierte Multicenter-Studie über 6 Wochen untersuchte die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin bei 429 Patienten. Eingeschlossen wurden 18- bis 65-jährigen Patienten mit vorliegender Major Depressive Disorder gemäss DSM-IV-TR. Die Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) Baseline Punktzahl war ≥ 30 . Die Patienten wurden 1:1:1:1 in die Gruppen 5 mg/d Vortioxetin, 10 mg/d Vortioxetin, 225 mg/d Venlafaxin und Placebo eingeteilt. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der MADRS von Baseline zu Woche 6. Die sekundären Endpunkte waren die Gesamtpunkte von MADRS, HAM-D₂₄ und HAM-A, die Werte des CGI-S und CGI-I sowie die Ansprechraten ($\geq 50\%$ MADRS, $\geq 50\%$ HAM-D₂₄, CGI-I ≤ 2) und Remissionsraten (MADRS ≤ 10 , HAM-D₁₇ ≤ 7 , CGI-S ≤ 2).

Vortioxetin zeigte eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo in der Behandlung der depressiven Symptome gemessen anhand der MADRS nach 6 Wochen mit einer Differenz von -5.9 (5 mg) und -5.7 (10 mg) vs. Placebo ($p < 0.0001$). Bei allen untersuchten sekundären Endpunkten schnitten die beiden Dosierungen von Vortioxetin sowie Venlafaxin signifikant besser ab als Placebo. Die Wirksamkeit von Vortioxetin wurde durch klinische Relevanz belegt, gezeigt anhand der Ansprech- und Remissionsraten und des klinischen Gesamteindrucks beurteilt durch den Arzt anhand des CGI-S und CGI-I. CGI-S und CGI-I erreichten eine statistische Signifikanz von $p < 0.001$ vs. Placebo. Zudem bewirkte Vortioxetin eine signifikante Verbesserung bei den ausgeprägten Angstsymptomen gemessen anhand der Gesamtpunktzahl des HAM-A mit einer Differenz von -3.3 (5 mg) und -3.0 (10 mg) vs. Placebo ($p < 0.01$).

Studie 2: Katona C et al. 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. International Clinical Psychopharmacology 27.4 (2012): 215-223.

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Duloxetin-referenzierte, Multicenter-Studie über 8 Wochen untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vortioxetin bei 453 Patienten.

Eingeschlossen wurden über 65-jährige Patienten mit vorliegender Major Depressive Disorder gemäss DSM-IV-TR, wobei die aktuelle Episode seit mehr als 4 Wochen bestand und mindestens 1 Episode vor dem 60. Lebensjahr war. Die Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) Baseline Punktzahl war ≥ 26 und der MMSE-Wert ≥ 24 . Die Patienten wurden 1:1:1 in die Gruppen 5 mg/d Vortioxetin, 60 mg/d Duloxetine und Placebo eingeteilt. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Hamilton Depression Scale (HAM-D₂₄) von Baseline zu Woche 8. Die sekundären Endpunkte waren die mittlere Veränderung vs. Placebo von HAM-D₂₄, MADRS, HAM-A, CGI-S, CGI-I, DSST, RAVLT acquisition und RAVLT delayed recall sowie die Ansprechraten ($\geq 50\%$ MADRS, $\geq 50\%$ HAM-D₂₄, CGI-I ≤ 2) und Remissionsraten (MADRS ≤ 10 , HAM-D₁₇ ≤ 7 , CGI-S ≤ 2).

Vortioxetin war gegenüber Placebo statistisch signifikant überlegen in der Reduktion der depressiven Symptome gemessen anhand der HAM-D₂₄ mit einer Differenz von -3.3 vs. Placebo ($p=0.0011$). Bei allen untersuchten sekundären Endpunkten war Vortioxetin signifikant besser als Placebo.

Studie 3: Montgomery SA et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental 29.5 (2014): 470-482.

Die randomisierte, doppelblinde, Agomelatin-kontrollierte Multicenter-Studie über 12 Wochen untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vortioxetin bei 495 Patienten.

Eingeschlossen wurden 18- bis 75-jährige Patienten mit vorliegender einmaliger oder wiederkehrender Major Depressive Disorder gemäss DSM-IV-TR, welche ungenügend auf eine mindestens 6-wöchige Monotherapie mit einem SSRI oder SNRI angesprochen haben. Die aktuelle depressive Episode dauerte weniger als 12 Monate an. Die Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) Baseline Punktzahl war ≥ 22 (Item 1 ≥ 3). Die Patienten wurden 1:1 in die Gruppen 10–20 mg/d Vortioxetin und 25–50 mg/d Agomelatin eingeteilt. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der MADRS von Baseline zu Woche 8. Die sekundären Endpunkte waren die durch den Kliniker bewertete Beurteilung von HAM-A, CGI-S und CGI-I und die durch den Patienten berichteten Resultate von SDS, EQ-5D, WLQ global productivity index und DFFS in Woche 8 und 12 sowie die Ansprechraten ($\geq 50\%$ MADRS, $\geq 50\%$ HAM-D₂₄, CGI-I ≤ 2) und Remissionsraten (MADRS ≤ 10 , HAM-D₁₇ ≤ 7 , CGI-S ≤ 2) in Woche 8 und 12.

Vortioxetin war Agomelatin in den patientenrelevanten Endpunkten Response und Remission überlegen. Unter Vortioxetin erreichen zusätzlich 13.8% bzw. 15.8% der Patienten die Therapieziele. Ausgenommen vom Produktivitätsindex gemessen anhand des WLQ zeigte sich bei allen sekundären Parametern sowohl nach 8 als auch nach 12 Behandlungswochen eine signifikante Überlegenheit mit Vortioxetin gegenüber Agomelatin. Beim WLQ zeigte sich nach 8 Wochen eine Überlegenheit, nicht aber nach 12 Wochen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Behandlung mit Vortioxetin in therapeutischen Dosierungen von 5 mg bis 20 mg war sicher und wurde im Allgemeinen von Erwachsenen und älteren Patienten in Kurz- und Langzeitstudien gut vertragen. Die Abbruchraten waren eher niedrig (4.1% unter 5 mg, 4.7% unter 10 mg, 7.8% unter 15 mg und 6.8% unter 20 mg) stiegen jedoch mit der Tagesdosis.

Die häufigste Nebenwirkung war Übelkeit, an der mehr als einer von zehn Patienten litt. Häufig waren Appetitminderung, abnorme Träume, Schwindelgefühl, Magen-Darm-Probleme wie Diarrhö, Obstipation oder Erbrechen sowie generalisierter Juckreiz. Die Nebenwirkungen waren meist leicht oder mittelschwer, traten in den ersten zwei Behandlungswochen auf und führten in der Regel nicht zum Therapieabbruch.

Vortioxetin beeinflusste Körpergewicht, Herzfrequenz oder Blutdruck im Vergleich zu Placebo in Kurz- und Langzeitstudien nicht. Ebenso wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen an Leber oder Niere oder EKG-Parametern wie der QTc-Zeit beobachtet.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Es werden 28 und 98 Filmtabletten in den Dosisstärken 10 mg und 20 mg, 28 Filmtabletten in der Dosisstärke 5 mg und 15 ml Tropfen in der Dosisstärke 20 mg/ml angeboten. Anfangsdosis und empfohlene Dosierung ist einmal täglich 10 mg. In Abhängigkeit des individuellen Ansprechens kann die Dosis auf maximal 20 mg einmal täglich erhöht oder auf 5 mg einmal täglich gesenkt werden. Die niedrigste wirksame Dosis von 5 mg sollte bei Patienten ≥ 65 Jahre als Anfangsdosis verwendet werden.

Medizinischer Bedarf

Es besteht ein hoher Bedarf an neuen Behandlungsoptionen, welche eine effektive Behandlung der Depression, ihrer Residualsymptome und eine vollständigere Funktionalität im Alltag erwirken. Selbst bei erfolgreicher Behandlung der Depression bleiben die Patienten wegen anhaltenden kognitiven Symptomen in ihrer Alltagsbewältigung und Arbeitsproduktivität oftmals eingeschränkt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Ohne Limitierung.
- Aufgrund des Preisvergleiches mit CIPRALEX, CYMBALTA, DEROXAT, EFEXOR ER, FLOXYFRAL, FLUCTINE, REMERON, SEROPRAM, VALDOXAN und ZOLOFT auf der Grundlage der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
28 Filmtabletten, 5 mg	Fr. 21.86	Fr. 41.50
28 Filmtabletten, 10 mg	Fr. 37.42	Fr. 59.35
98 Filmtabletten, 10 mg	Fr. 130.12	Fr. 165.80
28 Filmtabletten, 20 mg	Fr. 63.28	Fr. 89.05
98 Filmtabletten, 20 mg	Fr. 219.24	Fr. 268.10
15 ml Tropfen, 20 mg/ml	Fr. 40.55	Fr. 62.95