



IGNORANTIA NOCET

Spravato[®] (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 11.02.2022r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

11 lutego 2022 r. Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.62.2021.AKP.2 z dnia 22 grudnia 2021 r. oraz z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.62.2021.AKP.14 z dnia 25 stycznia 2022. Pierwotnie analiza została zakończona 8 lipca 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Ocena homogeniczności badań; • Kontrola obliczeń.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	18
3. Przegląd systematyczny	20
3.1. Źródła danych	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. Ocena jakości badań.....	21
3.4. Strategia wyszukiwania	22
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	23
3.6. Badania włączone	25
3.6.1. Opracowania wtórne	28
3.6.2. Badania pierwotne	29
3.6.3. Dodatkowe publikacje	54
3.7. Ocena homogeniczności.....	55
3.8. Ekstrakcja danych.....	56
3.9. Ocena jakości informacji	57
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	65
3.11. Ocena skuteczności ESK+AD względem PLC+AD na podstawie badań krótkoterminowych	69
3.11.1. Ocena skuteczności ESK na podstawie badania <i>TRANSFORM-2</i>	70

3.11.2. Ocena skuteczności ESK na podstawie badania <i>TRANSFORM-3</i>	80
3.11.3. Ocena skuteczności ESK na podstawie badania <i>TRANSFORM-1</i>	89
3.12. Ocena skuteczności ESK+AD względem PLC+AD na podstawie badań długoterminowych	105
3.12.1. Ocena skuteczności ESK na podstawie badania <i>SUSTAIN-1</i>	105
3.12.2. Ocena skuteczności ESK na podstawie badania <i>SUSTAIN-2</i>	112
3.13. Ocena bezpieczeństwa ESK+AD względem PLC+AD na podstawie badań krótkoterminowych	117
3.13.1. Ocena bezpieczeństwa ESK na podstawie badania <i>TRANSFORM-2</i>	117
3.13.2. Ocena bezpieczeństwa ESK na podstawie badania <i>TRANSFORM-1</i>	122
3.13.3. Ocena bezpieczeństwa ESK na podstawie badania <i>TRANSFORM-3</i>	131
3.14. Ocena bezpieczeństwa ESK+AD względem PLC+AD na podstawie badań długoterminowych	137
3.14.1. Ocena bezpieczeństwa ESK na podstawie badania <i>SUSTAIN-1</i>	137
3.14.2. Ocena bezpieczeństwa ESK na podstawie badania <i>SUSTAIN-2</i>	143
3.15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	155
3.15.1. Ocena na podstawie dokumentu PRAC	155
3.15.2. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA 2019</i>	155
3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	157
3.16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	157
3.16.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	165
3.16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	171
3.16.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	172

4. Ograniczenia	174
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	176
6. Dyskusja	186
7. Załączniki	192
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	192
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	197
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	198
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	199
7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	206
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	210
7.6.1. Badanie <i>TRANSFORM-2</i>	210
7.6.2. Badanie <i>TRANSFORM-3</i>	217
7.6.3. Badanie <i>TRANSFORM-1</i>	226
7.6.4. Badanie <i>SUSTAIN-1</i>	233
7.6.5. Badanie <i>SUSTAIN-2</i>	243
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	249
7.8. Skale oceny jakości badań.....	259
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	266
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	267
8. Spis tabel	269
9. Spis rysunków	276

10. Bibliografia..... 277

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	abstrakt
AD	lek antydepresyjny
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AHI	ang. <i>the apnea-hypopnea index</i> – wskaźnik bezdechu i splotenia oddechu
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności
ALT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginowa
BD	ang. <i>bipolar disorder</i> – zaburzenie afektywne dwubiegunowe
b/d	brak danych
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CADSS	ang. <i>Clinician Administered Dissociative Symptoms Scale</i> – skala objawów dysocjacyjnych podawanych przez lekarza
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CBT	ang. <i>Cognitive Behavioral Therapy</i> – terapia poznawczo-behawioralna
CGI-S	ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i> – skala ogólnego wrażenia klinicznego nasilenia objawów
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
C-SSRS	ang. <i>The Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i> – Skali Oceny Skłonności Samobójczych opracowanej na Uniwersytecie Columbia
DBP	ang. <i>diastolic blood pressure</i> – rozkurczowe ciśnienie krwi
DBS	głęboka stymulacja mózgu
DSM-5	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition</i> – klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego wydanie 5.
DUL	duloksetyna
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EOW	ang. <i>every other week</i> – co dwa tygodnie
ESC	escitalopram
ESK	esketamina
EQ 5D-5L	ang. <i>European Quality of Life (EuroQol) Group, 5-Dimension, 5-Level</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach, 5-cio poziomowy

Skrót	Rozwinięcie
EQ-VAS	wizualna skala analogowa EQ
EW	elektrowstrząsy
FAS	ang. <i>Full Analysis Sets</i> – populacja objęta analizą (statystyczną)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków
FSH	hormon folikulotropowy
FT4	tyroksyna
GAD-7	ang. <i>Generalized Anxiety Disorder, 7-item</i> – 7-stopniowa skala dotycząca uogólnionego zaburzenia lękowego
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
IA	ang. <i>Interim Analysis</i> – analiza okresowa
IDS-C ₃₀	ang. <i>Inventory of Depressive Symptoms-Clinician rated, 30 item</i> – 30-stopniowy spis dotyczący objawów depresji - oceniany przez lekarza
i.n.	ang. <i>intranasal</i> – donosowo
IS	istotność statystyczna
it	typ publikacji
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
kw	słowa kluczowe
LSD	dietyloamidem kwasu lizergowego
MADRS	ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
MAOI	ang. <i>monoamine oxidase inhibitors</i> – inhibitory monoaminooksydazy
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – najmniejsza zmiana istotna klinicznie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MDD	ang. <i>Major Depressive Disorder</i> – duże zaburzenie depresyjne
MDMA	3,4-metylenodioksymetamfetamina
MGH-ATRQ	ang. <i>The Massachusetts General Hospital (MGH) Antidepressant Treatment Response Questionnaire (ATRQ)</i> – kwestionariusz odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne opracowany w szpitalu Massachusetts General Hospital
MINI	ang. <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> – Krótki Międzynarodowy Wywiad Neuropsychiatryczny
MMSE	ang. <i>Mini-Mental State Examination</i> – kliniczna skala służąca do badania zaburzeń w funkcjonowaniu poznawczym pacjenta
MMRM	ang. <i>Mixed Model Repeated Measures</i> – model mieszany dla powtarzalnych pomiarów
MOAA/S	ang. <i>Modified Observer's Alertness/Sedation scale</i>
MZ	Minister Zdrowia, Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy

Skrót	Rozwinięcie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NYHA	klasyfikacja wg <i>New York Heart Association</i>
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PAQ	ang. <i>Patient Adherence Questionnaire</i> – kwestionariusz przestrzegania zaleceń przez pacjenta
PAP	ang. <i>positive airway pressure</i> – dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
PCP	fencyklidyny
PHQ-9	ang. <i>Patient Health Questionnaire, 9-Item</i> – kwestionariusz zdrowia pacjenta
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PRAC	ang. <i>The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
QW	ang. <i>once weekly</i> – co tydzień
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> – badanie kliniczne z randomizacją
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
REMS	ang. <i>A Risk Evaluation and Mitigation Strategy</i> – strategia oceny i ograniczania ryzyka
RKO	resuscytacja krążeniowo-oddechowa
SBP	ang. <i>systolic blood pressure</i> – skurczowe ciśnienie krwi
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDS	ang. <i>Sheehan Disability Scale</i> – skala niepełnosprawności Sheehana
SER	sertralina
SGA	ang. <i>second-generation antipsychotics</i> – leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji
SNRI	ang. <i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitor</i> – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
SO	stabilna odpowiedź na początku badania
SR	stabilna remisja na początku badania
SS	ang. <i>Safety Analysis Sets</i> – populacja objęta analizą bezpieczeństwa
SSRI	ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

Skrót	Rozwinięcie
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	tytuł
tn	Nazwa handlowa
tt	tytuł oryginalny
TRD	ang. <i>Treatment Resistant Depression</i> – depresja oporna na leczenie
TSH	hormon tyreotropowy
UPSIT	ang. <i>The University of Pennsylvania Smell Identification Test</i> – Test identyfikacji zapachów poracowany na Uniwersytecie Pensylwanii
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VNS	stymulacja nerwu błędnego
XR	ang. <i>extended release</i> – leczenie o przedłużonym uwalnianiu
WEN	wenlafaksyna
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Spravato® (esketamina) stosowanego w leczeniu depresji lekoopornej wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY	POPULACJA	<p>Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Spravato® jest zgodna ze wskazaniem zawartym w ChPL i obejmuje dorosłych chorych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi (i nie więcej niż 5 terapii u pacjentów <65 roku życia, lub nie więcej niż 8 terapii u pacjentów ≥65 roku życia) w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej została doprecyzowana zapisami wnioskowego programu lekowego.</p>
	INTERWENCJA	<p>Esketamina stosowana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Spravato®. Stosowana w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI). Podawana w postaci aerozolu do nosa.</p>
	KOMPARATOR	<p>Jako komparatory dla leku Spravato® w populacji chorych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi (i nie więcej niż 5 terapii u pacjentów <65 roku życia, lub nie więcej niż 8 terapii u pacjentów >65 roku życia) w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego należy wskazać leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną oraz leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi (wszystkie stosowane w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi <i>Charakterystykami produktów leczniczych</i> i zaleceniami klinicznymi).</p>

	PUNKTY KOŃCOWE	<p>W ramach <i>Analizy klinicznej</i> dla produktu leczniczego Spravato® (esketamina) stosowanego w leczeniu chorych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi (i nie więcej niż 5 terapii u pacjentów <65 roku życia, lub nie więcej niż 8 terapii u pacjentów >65 roku życia) w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie objawów depresji (określone z wykorzystaniem odpowiednich skal i kwestionariuszy); • odpowiedź na leczenie (np. odsetek chorych reagujących na leczenie, zmiany w kwestionariuszach mierzących nasilenie objawów depresji względem wartości początkowych); • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji dotyczących terapii.</p>
	METODYKA	<p>Badania pierwotne i wtórne porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.</p>
WYNIKI	BADANIA	<p><u>Badania pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TRANSFORM-2 (publikacja Popova 2019); • TRANSFORM-3 (publikacja Ochs-Ross 2020); • TRANSFORM-1 (publikacja Fedgchin 2019); • SUSTAIN-1 (publikacja Daly 2019); • SUSTAIN-2 (publikacja Wajs 2020). <p><u>Badania wtórne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bahji 2021; • Di Vincenzo 2021; • Dold 2020; • Papakostas 2020; • McIntyre 2020; • Xiong 2020; • Yang 2021; • Zheng 2020.

SKUTECZNOŚĆ

Ocena skuteczności na podstawie badań krótkoterminowych:

Produkt leczniczy Spravato® oceniano w 3 krótkoterminowych (trwających 28 dni) badaniach randomizowanych, podwójnie zaślepionych, fazy III u chorych z depresją lekooporną.

Badania *TRANSFORM-1* i *TRANSFORM-2* przeprowadzono u dorosłych w wieku od 18 do <65 r.ż., z kolei badanie *TRANSFORM-3* u dorosłych ≥65 r.ż. Ze względu na fakt, iż w badaniu *TRANSFORM-2* dozwolona była zmiana dawki leku w fazie indukcji, badanie to w niniejszej analizie stanowi główne źródło danych dla wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie esketaminy, ponieważ schemat i sposób dawkowania jest zgodny z zapisami zawartymi w ChPL Spravato®.

TRANSFORM-2

W badaniu *TRANSFORM-2* zaobserwowano zmniejszenie średniego całkowitego wyniku punktacji MADRS w 28. tyg. względem wartości początkowej. Zmniejszenie wyniku zaobserwowano w większym stopniu u chorych w grupie leczonej ESK + AD w porównaniu z grupą PLC + AD. Różnica między grupami ESK + AD i PLC + AD pod względem zmiany całkowitego wyniku MADRS była **istotna statystycznie i klinicznie** na korzyść ESK + AD.

Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako ≥50% zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej na początku fazy indukcji. W badaniu *TRANSFORM-2* wyższy odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w 28. dniu leczenia odnotowano w grupie ESK + AD względem grupy PLC + AD. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Warto jednak podkreślić, że wartość parametru LSMD w 2. dniu wyniosła -3,3 pkt (**różnica istotna klinicznie**), co świadczy o szybkim działaniu przeciwdepresyjnym esketaminy.

W analizach *post hoc* odsetek chorych, u których w danym momencie wystąpiła odpowiedź i remisja w obu grupach leczenia, generalnie wzrastał w czasie podczas fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą. W czasie badania 69,3% chorych w grupie ESK + AD i 52% chorych w grupie PLC + AD wykazało odpowiedź w 28. dniu leczenia. Wynik był **istotny statystycznie** na korzyść grupy badanej. W 28. dniu 52,5% i 31,0% chorych w odpowiednich grupach terapeutycznych było w remisji (wynik **istotny statystycznie** na korzyść grupy badanej).

TRANSFORM-3

Badanie, do którego włączano chorych w wieku ≥65 r.ż. Zmniejszenie wyniku zaobserwowano w większym stopniu u chorych w grupie leczonej ESK + AD w porównaniu z grupą PLC + AD. Wynik wskazuje na większą korzyść wynikającą ze stosowania terapii ESK +AD. Różnica między grupami ESK + AD i PLC + AD pod względem zmiany całkowitego wyniku MADRS nie była statystycznie istotna. Należy podkreślić, że zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania różnica ta była **istotna klinicznie**. Ponadto autorzy badania zwrócili uwagę, że przyczyną braku istotności statystycznej mogła być niższa dawka leku dopuszczona w badaniu oraz potrzeba dłuższego czasu leczenia u starszych chorych.

TRANSFORM-1

W badaniu *TRANSFORM-1* zaobserwowano zmniejszenie średniego całkowitego wyniku punktacji MADRS po 28. tygodniach względem wartości początkowej. Zmniejszenie wyniku zaobserwowano w większym stopniu u chorych w grupach leczonych ESK + AD w porównaniu z grupą PLC + AD. Różnica między grupami ESK 84 mg + AD a PLC + AD pod względem zmiany całkowitej punktacji MADRS nie była statystycznie istotna niemniej jednak zmiana ta uznawana jest za **istotną klinicznie**.

Ocena skuteczności na podstawie badań długoterminowych *SUSTAIN-1*

W badaniu miarą oceny stabilnej remisji był czas do nawrotu choroby w fazie podtrzymania (nawrót zdefiniowano jako całkowity wynik MADRS wynoszący ≥ 22 punktów dla 2 kolejnych ocen oddzielonych 5-15 dniami lub hospitalizacji z powodu: nasilenia depresji, prób samobójczych, zapobiegnięciu samobójstwu lub dokonaniu samobójstwa a także innego klinicznie istotnego zdarzenia sugerującego nawrót). Wśród chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję, 26,7% chorych w grupie ESK + AD oraz 45,3% w grupie PLC + AD doświadczyło nawrotu podczas fazy podtrzymującej (różnica między **grupami była istotna statystycznie**). Wśród chorych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź (ale bez remisji), 25,8% chorych w grupie ESK + AD oraz 57,6% chorych w grupie PLC + AD doświadczyło nawrotu choroby (różnica między grupami była **istotna statystycznie**).

SUSTAIN-2

W badaniu *SUSTAIN-2* zaobserwowano zmniejszenie średniego całkowitego wyniku punktacji MADRS w 28. dniu fazy indukcji względem wartości początkowej o -16,4 pkt., co świadczy o wysokiej skuteczności leczenia ESK + AD. Po 48 tyg. fazy optymalizacji/podtrzymania dawki średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła 0,3.

BEZPIECZEŃSTWO

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań krótkoterminowych:

TRANSFORM-2

W badaniu odnotowano jeden zgon w grupie stosującej ESK. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Jedynie u jednego chorego w grupie ESK odnotowano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. U dziewięciu chorych wystąpiło jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania podawania badanego leku donosowego, 8 (7,0%) w ramieniu ESK + AD i 1 (0,9%) w ramieniu z PLC + AD. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Najczęstszymi TEAE w grupie ESK + AD były: dysocjacja, zawroty głowy oraz nudności (po 26,1%). W grupie PLC + AD najczęściej występującymi TEAE były: ból głowy (17,4%), zaburzenia smaku (11,9%) oraz biegunka (9,2%).

TRANSFORM-1

W badaniu nie odnotowano zgonów z żadnej z badanych grup. Jedynie u dwóch chorych w grupie ESK 56 mg + AD odnotowano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. W grupie stosującej ESK 84 mg + AD ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano. U dziesięciu chorych wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania podawania badanego leku donosowego: 1 chory w grupie ESK 56 mg + AD, 7 chorych w grupie ESK 84 mg + AD oraz 2 chorych w grupie PLC. Zarówno dla dawki 56 mg jak i 84 różnice pomiędzy grupą badaną a kontrolną (PLC + AD) nie były istotne statystycznie. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie chorych stosujących ESK w dawce 84 mg, jak i w grupie stosującej dawkę 56 mg. Najczęstszymi TEAE w grupie ESK + AD były: zawroty głowy, nudności oraz dysocjacja. W grupie PLC + AD najczęściej występującymi TEAE były: ból głowy, zaburzenia smaku oraz myśli samobójcze.

TRANSFORM-3

W badaniu nie odnotowano zgonów w żadnej z badanych grup. Ogółem odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane u 5 chorych: 3 w grupie ESK + AD oraz 2 w grupie PLC + AD. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Ogółem odnotowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia u 6 chorych: 4 w grupie ESK + AD oraz 2 w grupie PLC + AD. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Najczęstszymi TEAE w grupie ESK + AD były zawroty głowy, nudności, ogólnie przemijające podwyższenie ciśnienia tętniczego ustępujące w ciągu 2 godzin, zmęczenie, ból głowy i dysocjacja. W grupie PLC + AD najczęściej występującymi TEAE były niepokój, zmęczenie i zawroty głowy.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań długoterminowych:

SUSTAIN-1

W badaniu nie odnotowano zgonów w żadnej z badanych grup. Ciężkie zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z badanym lekiem zgłoszono u 6 chorych z ESK + AD wyłącznie w fazie indukcji. Nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń

		<p>niepożądanych uznanych za związane z ESK podczas fazy optymalizacji lub podtrzymania dawki. W badaniu 7 chorych doświadczyło ≥ 1 zdarzenia niepożądanego podczas fazy podtrzymującej, co doprowadziło do przerywania podawania badanego leku donosowego: 4 z 152 w grupie ESK + AD (pogłębiająca się depresja – 3 chorych; przemijający lęk i stan splątania – 1 chory), oraz 3 ze 145 chorych w grupie PLC + AD (pogarszająca się depresja dla każdego chorego). Pięć najczęstszych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w grupie ESK + AD w fazie podtrzymującej to: zaburzenia smaku, zawroty głowy (zaburzenia ucha i błędnika), dysocjacja, senność oraz zawroty głowy (zaburzenia układu nerwowego). Większość zdarzeń niepożądanych występowało w nasileniu łagodnym do umiarkowanego, obserwowano je po podaniu dawki, na ogół ustępowały tego samego dnia.</p> <p><u>SUSTAIN-2</u></p> <p>W badaniu odnotowano 2 zgony w fazie optymalizacji/podtrzymania dawki. 17 chorych w fazie indukcji i 38 chorych w fazie optymalizacji/podtrzymania dawki doświadczyło ≥ 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia. Najczęściej ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły zaburzeń psychicznych: depresji, myśli i prób samobójczych oraz lęku. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania doustnego leku antydepresyjnego wystąpiły u 33 chorych łącznie dla obu faz. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u 723 z 802 chorych łącznie dla obu faz. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane to: zawroty głowy, dysocjacja, nudności oraz ból głowy.</p>
	<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>Stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Spravato® oceniono na podstawie dokumentu EMA 2019 oraz dokumentów PRAC 2020 i PRAC 2021. Uznano, że ogólny, krótkoterminowy profil bezpieczeństwa esketaminy jest scharakteryzowany na wystarczającym poziomie. Podanie donosowe ma akceptowalną tolerancję z ryzykiem możliwym do zarządzania, gdy leczenie jest stosowane pod nadzorem lekarza. Dostępne długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa nie wskazują na występujący w czasie trend w zakresie wpływu na funkcje poznawcze, skłonności samobójcze i objawy ze strony pęcherza moczowego, a także działań niepożądanych ze strony nerek i wątroby. Dotychczasowe dane dotyczące bezpieczeństwa z badań krótkoterminowych wskazują, że większość zdarzeń niepożądanych ma charakter przejściowy i można je leczyć. W związku z powyższym, stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Spravato® (esketamina) uznano za korzystny w analizowanym wskazaniu.</p>
	<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów: ChPL Spravato®, FDA 2019, dane ze strony internetowej ADRReports, dane ze strony internetowej WHO UMC. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.</p>

WNIOSKI

Warto podkreślić fakt, że esketamina jest pierwszym lekiem dedykowanym osobom cierpiącym na depresję lekooporną. Obecnie odnotowuje się systematyczny wzrost liczby chorych z depresją, a ponieważ depresja lekooporna dotyczy co trzeciego chorego, to grupa chorych, która mogłaby odnieść korzyści z leczenia esketaminą jest bardzo liczna. Istotną zaletą tego leku jest nie tylko jego bezpieczeństwo oraz łatwa droga podania (preparat stosuje się donosowo), ale również szybkie osiągnięcie redukcji nasilenia objawów depresji oraz mniej inwazyjne i rzadsze dawkowanie, co w przypadku depresji lekoopornej ma duże znaczenie w codziennym funkcjonowaniu chorych. Ta niezaspokojona potrzeba zdrowotna znajduje odzwierciedlenie w opiniach ekspertów klinicznych, którzy wskazują na potrzebę wprowadzenia do polskiej praktyki klinicznej skutecznych i bezpiecznych terapii w depresji lekoopornej.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność terapii, wysokie bezpieczeństwo jej stosowania oraz niezaspokojoną potrzebę kliniczną chorych objęcie refundacją ESK należy uznać za zasadne.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Spravato® (esketamina, ESK) stosowanego w leczeniu depresji lekoopornej jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;

- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”*, wersja 6.2.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed);
- Embase;
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa esketaminy (ESK) przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne:

EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.2.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2021].

W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skal.

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (dorośli chorzy z depresją lekooporną) oraz interwencji badanej Spravato® (esketamina). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł, tt – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla esketaminy w leczeniu dorosłych chorych z depresją lekooporną, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Populację docelową stanowią dorośli chorzy na depresję lekooporną. Komentarz (1): szczegółowa charakterystyka zdefiniowana zapisami <i>Programu lekowego</i>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy <18 r.ż.
Interwencja	Esketamina stosowana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Spravato®. Stosowana w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI). Podawana w postaci aerozolu do nosa. ²	Inna niż wymieniona
Komparatory ³	Leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną, stosowane w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi <i>Charakterystykami produktów leczniczych</i> i zaleceniami klinicznymi. Komentarz (2): szczegółowy opis poszczególnych terapii przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> .	Niezgodny z założonymi
	Leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi, stosowane w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi <i>Charakterystykami produktów leczniczych</i> i zaleceniami klinicznymi. Komentarz (3): szczegółowy opis poszczególnych terapii wspomagających przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> .	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie objawów depresji (określone z wykorzystaniem skali MADRS); • remisja i odpowiedź na leczenie • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	

² W ChPL Spravato® po 1. dawce początkowej dopuszcza się zastosowanie esketaminy w dawce 56 lub 84 mg. Dawkę dostosowuje się w oparciu o skuteczność i tolerancję poprzedniej dawki, tzn. dawkowanie jest elastyczne.

³ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz (4): włączano również abstrakty/postery konferencyjne jeśli dotyczyły badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej uwzględniano tylko te, w których analizowano dodatkowe wyniki względem publikacji pełnotekstowej.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 717 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 95 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 153 publikacje;

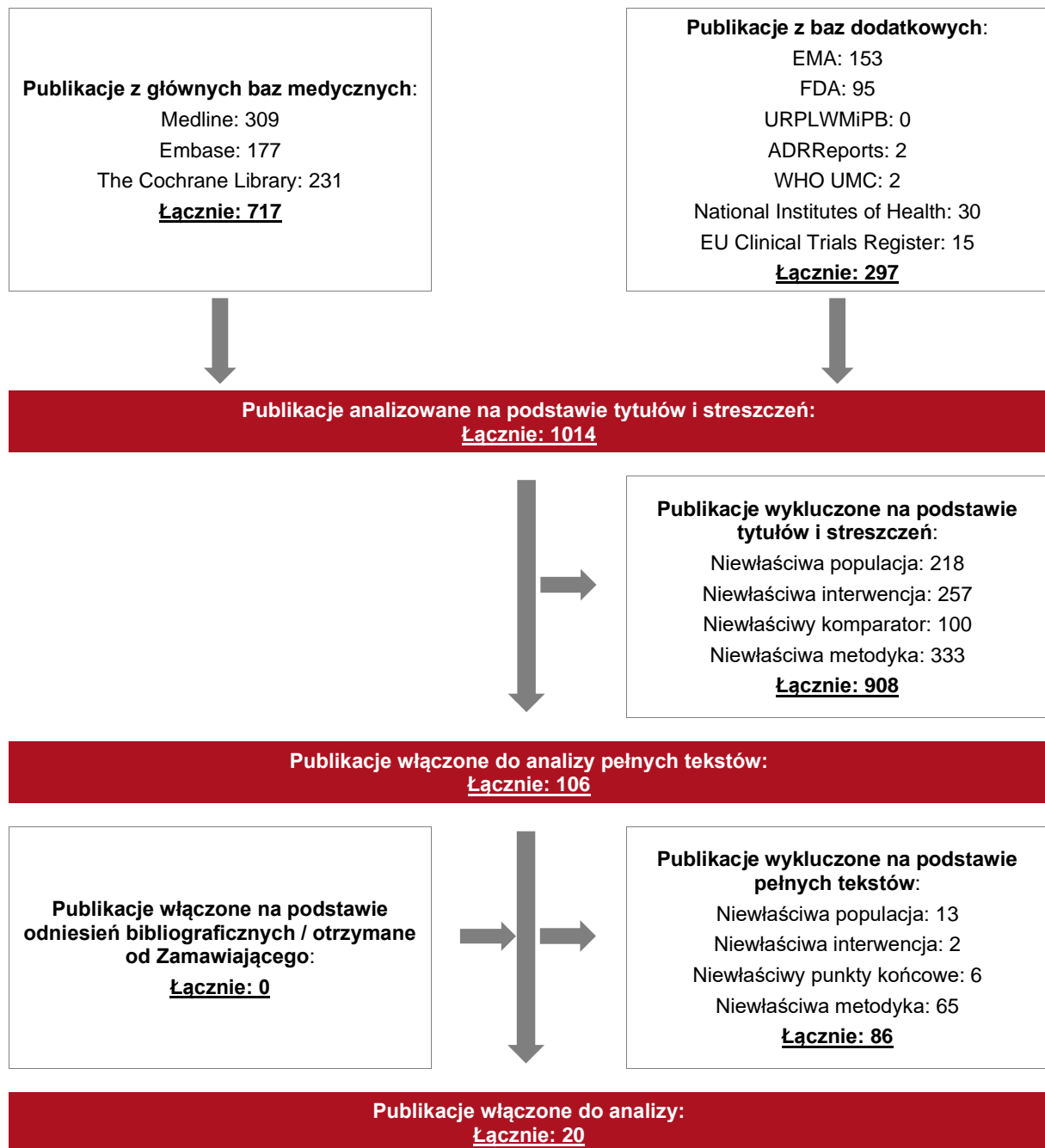
-
- stronę internetową URPLWMI PB, na której nie odnaleziono publikacji;
 - stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
 - stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 20 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁴ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

⁴ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 8 przeglądów systematycznych (*Bahji 2021, Di Vincenzo 2021, Dold 2020, McIntyre 2020, Papakostas 2020, Xiong 2020, Yang 2021, Zheng 2020*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem 3 odnalezionych przeglądów (*Bahji 2021, Di Vincenzo 2021 i Zheng 2020*) była przede wszystkim ocena skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa donosowej esketaminy w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych (MDD), charakterystyka skuteczności ESK w postaci aerozolu do nosa oraz ustalenie skuteczności ketaminy względem esketaminy lub innych preparatów ketaminy w wywołaniu remisji i poprawy objawów depresji - zarówno jednobiegunowej, jak i dwubiegunowej.

W publikacji *Bahji 2021* przedstawiono przegląd z metaanalizą, którego celem było porównanie skuteczności esketaminy i ketaminy racemicznej w leczeniu dużego zaburzenia depresyjnego. Przeanalizowane zostały 24 badania obejmujące 1877 chorych. Wykazano, że stosowanie racemicznej ketaminy w stosunku do esketaminy wiązało się większą ogólną odpowiedzią (RR = 3,01 vs RR = 1,38) i lepszymi wskaźnikami remisji (RR = 3,70 vs RR = 1,47), jak również mniejszą liczbą rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR = 0,76 vs RR = 1,37). Jednakże autorzy wskazali, że pomimo lepszych wyników skuteczności ketaminy, jej stosowanie wciąż nie zostało zaaprobowane przez FDA w związku z niedostateczną ilością przeprowadzonych badań długoterminowych. Ponadto wskazano, że chociaż ketamina stanowi innowacyjne, szybko działające, eksperymentalne leczenie depresji dwubiegunowej i jednobiegunowej, droga podawania stanowi praktyczne ograniczenie, które zostało w pewnym stopniu rozwiązane dzięki donosowej postaci esketaminy.

Publikacja *Di Vincenzo 2021* jest przeglądem systematycznym bez metaanalizy, w którym oceniono ketaminę jako nową, obiecującą metodę leczenia depresji odpornej na leczenie. Przegląd ten przedstawiał 33 chorych ≤18 r.ż., z których wszyscy otrzymywali racemiczną ketaminę oraz 228 starszych osób, które otrzymywały ketaminę w postaci różnych preparatów i drogach podawania (esketamina, n = 138; ketamina, n = 90). Każdy z trzech RCT został oceniony jako wysokiej jakości z niskim ryzykiem błędu systematycznego; dwa otwarte badania uznano za niskiej jakości z wysokim ryzykiem błędu systematycznego z powodu braku komparatora lub zaślepienia. W badaniach prospektywnych i retrospektywnych konsekwentnie obserwowano, że ketamina wywołuje szybką i silną odpowiedź

przeciwdepresyjną u nastolatków z TRD (podobnie jak u dorosłych). Chorzy ≤ 18 r.ż., którzy otrzymywali wielokrotne podania, zazwyczaj utrzymywali odpowiedź przez wiele tygodni. Nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane, nie zaobserwowano oznak uzależnienia oraz żaden uczestnik nie wycofał się z powodu zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ketaminy.

Z kolei w publikacji *Zheng 2020* przedstawiono metaanalizę badań obejmującą wyłącznie badania RCT dotyczące esketaminy. Włączono cztery randomizowane badania z 7 aktywnymi ramionami, obejmujące 708 chorych z MDD otrzymujących donosową esketaminę ($n = 419$) i placebo ($n = 289$). W porównaniu z placebo, stosowanie donosowej esketaminy wiązało się ze znacznie większą odpowiedzią kliniczną (RR = 1,39, 95% CI: 1,18 do 1,64, $p < 0,0001$) i remisją (RR = 1,42, 95% CI: 1,17 do 1,72, $p = 0,0004$) przy ocenie punktu końcowego. Stosowanie donosowej esketaminy wiązało się z większą odpowiedzią zdefiniowaną w badaniu, począwszy od 2 h (RR = 2,77, 95% CI: 1,62 do 4,76, $p = 0,0002$), osiągając szczyt po 24 h (RR = 5,42, 95% CI: 1,38 do 21,20, $p = 0,02$) i co najmniej przez 28 dni (RR = 1,36, 95% CI: 1,16 do 1,58, $p = 0,0001$). Podobnie, esketamina donosowa wykazała znacząco większą remisję zdefiniowaną w badaniu, począwszy od 2 h (RR = 7,71, 95% CI: 2,16 do 27,55, $p = 0,002$), osiągając szczyt w 24 h (RR = 6,87, 95% CI: 1,55 do 30,35, $p = 0,01$) i utrzymującą się przez 28 dni (RR = 1,38, 95% CI: 1,11 do 1,72, $p = 0,004$). Autorzy badania wskazali, że donosowa esketamina ma bardzo szybkie działanie przeciwdepresyjne w przypadku chorych z MDD, które utrzymuje się przynajmniej przez 28 dni, a długoterminowy efekt terapeutyczny i bezpieczeństwo donosowej esketaminy wymaga dalszych badań.

Podobne analizy z uwzględnieniem pięciu badań z 774 chorymi przedstawiono w publikacji *Papakostas 2020*. Wyniki metaanalizy udowadniają, że dołączona do terapii esketamina była znacząco skuteczniejsza niż placebo pod względem zmiany wyniku MADRS, odpowiedzi i remisji klinicznej ($N = 774$, SMD = 0,36, 95% CI = 0,24–0,49, $p < 0,0001$; odpowiedź: RR = 1,40, 95% CI = 1,22–1,61, $p < 0,0001$; remisja: RR = 1,45, 95% CI = 1,20–1,75, $p < 0,0001$). Wyniki pozostały statystycznie istotne niezależnie od różnic w badanej próbie: stałe vs nowe/zooptymalizowane wyjściowe leki przeciwdepresyjne.

W opracowaniu *McIntyre 2020* przedstawiono ilościowe określenie wielkości efektów działania preparatów ketaminy przy różnych drogach podawania u dorosłych z depresją oporną na leczenie. Łączna wielkość efektu dla donosowej ketaminy/esketaminy po 24 godzinach stosowania wyniosła 1,247 ($n = 5$, 95% CI: 0,591–1,903, $p < 0,01$). Po 2–6 dniach łączna wielkość efektu dla dożylniej ketaminy/esketaminy wyniosła 0,949 ($n = 14$, 95% CI: -0,308–

2,206, $p = 0,139$). Po 7–20 dniach ketamina donosowa miała łączną wielkość efektu równą 1,018 ($n = 4$, 95% CI: 0,499–1,538, $p < 0,01$). Po 21–28 dniach ketamina doustna miała łączną wielkość efektu wynoszącą 0,633 ($n = 2$, 95% CI: 0,368–0,898, $p < 0,01$). Autorzy wskazują, że wyniki potwierdzają skuteczność preparatów ketaminy (ketamina racemiczna, esketamina) jednakże konieczne są dalsze badania w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Przegląd systematyczny *Xiong 2020* dotyczył porównania krótkotrwałych skutków przeciwdziałania myślom samobójczym pojedynczej dawki ketaminy w różnych preparatach/drogach podania z wynikami z badań RCT i optymalizacji leczenia myśli samobójczych za pomocą ketaminy. W tej metaanalizie określano wielkości efektów różnych ścieżek terapeutycznych w różnych punktach czasowych dla 9 RCT ($N = 197$ chorych). Łączna wielkość efektu w 24-godzinnym punkcie czasowym wyniosła 1,035 ($N = 6$, CI: 0,793 do 1,277, $p < 0,001$) dla dożylniej racemicznej ketaminy i 1,309 ($N = 1$, CI: 0,857 do 1,761, $p < 0,001$) dla donosowej esketaminy. Odkrycia sugerują, że pojedyncza dawka dożylniej ketaminy/donosowej esketaminy wiąże się z silnym zmniejszeniem myśli samobójczych po 2, 4 i 24 godzinach od interwencji.

Celem opracowania *Yang 2021* była kompleksowa metaanaliza zdarzeń niepożądanych związanych z ESK w leczeniu MDD. Autorzy badania zgromadzili wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla 551 chorych z 4 badań RCT. Zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo. Po zastosowaniu esketaminy nudności (RR = 2,34, 95% CI, 1,04 do 5,25, $p = 0,04$), dysocjacja (RR = 4,54, 95% CI, 2,36 do 8,73, $p < 0,00001$), nieukładowe zawroty głowy (RR = 3,00, 95% CI, 1,80 do 5,00, $p < 0,0001$), układowe zawroty głowy (RR = 7,47, 95% CI, 2,55 do 21,86, $p = 0,0002$), niedoczulica (RR = 5,68, 95% CI, 2,06 do 15,63, $p = 0,0008$), sedacja (RR = 3,96, 95% CI, 1,29 do 12,15, $p = 0,02$) i parestezje (RR = 3,05, 95% CI, 1,07 do 8,65, $p = 0,04$) występowały istotnie częściej w porównaniu z placebo.

Na szczególną uwagę zasługuje przegląd *Dold 2020*, w którym przeprowadzono metaanalizę mającą na celu ocenę i porównanie skuteczności leczenia skojarzonego lekami przeciwdepresyjnymi z esketaminą w aerozolu do nosa z lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji u chorych z niepsychotyczną MDD i niewystarczającą odpowiedzią na leki przeciwdepresyjne.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 22 badania RCT, w których stosowano leki przeciwpsychotyczne II generacji (ang. *second-generation antipsychotics*,

SGA) (N = 8363) i 3 badania RCT, w których chorzy otrzymywali donosową esketaminę (N = 641). Analizowane SGA to aripiprazol (n = 6, N = 2284), brekspiprazol (n = 5, N = 2393), karpiprazyna (n = 3, N = 1563), olanzapina (n = 5, N = 1012), kwetiapina (n = 3, N = 1088) i risperidon (n = 1, N = 23). Analizowanym punktem końcowym była średnia zmiana w całkowitym wyniku MADRS. W metaanalizie uwzględniono wyłącznie skalę MADRS, ponieważ uznawana jest za odpowiednie narzędzie pomiaru poprawy ogólnych objawów depresji. Co więcej, zmiana w tej skali oceny jest intuicyjnie zrozumiała i stosowana jest jako główny punkt końcowy w większości badań obejmujących MDD.

Metaanaliza pozwoliła zaobserwować, że w przypadku terapii lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi w skojarzeniu z esketaminą w aerozolu do nosa średnia różnica w wynikach w punktacji MADRS w porównaniu z terapią AD + PLC (MD=4,09; 95% CI: 2,01; 6,17) była wyższa niż dla leków przeciwdepresyjnych stosowanych w skojarzeniu z lekami przeciwpsychotycznymi w porównaniu z AD + PLC (MD=2,05 95% CI: 1,51; 2,59).

Ponadto, również w przypadku poszczególnych terapii AD + SGA średnia różnica w wynikach MADRS w porównaniu z terapią AD+PLC wskazuje na istotną przewagę terapii z zastosowaniem AD + SGA (AD + aripiprazol: MD=2,51, 95% CI: 1,81; 3,21; AD + brekspiprazol: MD=1,46, 95% CI: 0,18; 2,74; AD + karpiprazyna: MD=1,02, 95% CI: 0,12; 1,91; AD + olanzapina: MD=3,19, 95% CI: 0,45; 5,92 i AD + kwetiapina: MD=1,89, 95% CI: 0,31; 3,47 (AD + rysperydon vs AD + PLC – brak istotnej różnicy).

Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że wielkość efektu terapii AD + esketamina w aerozolu do nosa (łączy wynik MADRS wynoszący 4,09 pkt) był prawie dwukrotnie wyższy niż dla AD + SGA (łączy wynik MADRS wynoszący 2,05 pkt). Należy przy tym podkreślić, że średnia różnica MADRS dla terapii AD+ESK w postaci donosowej przewyższa przyjętą średnią zmianę istotną klinicznie wynoszącą 2 punkty.

Analizując dodatkowo grupy interwencyjne i kontrolne oddzielnie za pomocą statystyk opisowych, oszacowano w odniesieniu do grup interwencyjnych wyższą łączną redukcję całkowitego wyniku MADRS dla farmakoterapii esketaminą w aerozolu do nosa/leku przeciwdepresyjnego (-18,08 pkt; n = 3, n = 373) niż dla SGA/leków przeciwdepresyjnych (-10,72 punktów; n = 23, n = 4792). W odniesieniu do warunków kontrolnych stwierdzono wyższą średnią redukcję MADRS w grupach leków przeciwdepresyjnych/placebo w badaniach z esketaminą (-13,72 punktów; n = 3, n = 268) w porównaniu z badaniami SGA (-8,45 punktów; n = 23, n = 3571).

W publikacji zaznaczono, że porównując różne wielkości efektów dla dodanego donosowego leczenia ESK i SGA, należy wziąć pod uwagę, że większość badań dotyczących augmentacji SGA różni się pod względem metodyki od tych, w których badano ESK. W konsekwencji średnie zmniejszenie wyniku MADRS ocenione dla donosowej esketaminy nie może być bezpośrednio porównane ze zmniejszeniem wyniku w przypadku dodatkowego leczenia SGA.

Wielkość efektu uzyskana w badaniach z zastosowaniem terapii AD+ESK wskazuje na jej wysoką skuteczność w opornych na leczenie stanach MDD w porównaniu z innymi powszechnie stosowanymi w praktyce klinicznej opcjami farmakologicznymi, takimi jak augmentacja za pomocą leków przeciwpsychotycznych II generacji.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.4 i 7.5.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono również badania pierwotne. Zidentyfikowano 4 podwójnie zaślepienie, randomizowane badania *TRANSFORM-1* (publikacja *Fedgchin 2019*), *TRANSFORM-2* (publikacja *Popova 2019*), *TRANSFORM-3* (publikacja *Ochs-Ross 2020*) i *SUSTAIN-1* (publikacja *Daly 2019*) oraz jednoramienne badanie *SUSTAIN-2* (publikacja *Wajs 2020*). Trzy badania *TRANSFORM* to badania krótkoterminowe – do 28 dni, z kolei badania *SUSTAIN* to badania długoterminowe. W dokumencie *Assessment report [EMA 2019]* autorzy wskazują, że skonstruowany w ten sposób program badań klinicznych dla depresji lekoopornej można uznać za kompleksowy i zgodny z wymogami wytycznych UE.

W badaniu *TRANSFORM-2* 223 włączonych chorych w wieku 18-64 lat zrandomizowano w stosunku 1: 1 do grup przyjmujących donosowo ESK (56 mg lub 84 mg) i PLC w skojarzeniu z doustnymi lekami antydepresyjnymi (SNRI lub SSRI). Do badania włączeni zostali chorzy z rozpoznaniem pojedynczego epizodu MDD (w przypadku pojedynczego epizodu, czas trwania musiał wynosić ≥ 2 lata) lub nawracającego MDD, bez cech psychotycznych (wg DSM-5) oraz wykazujący brak odpowiedzi (poprawa $\leq 25\%$) na ≥ 1 , ale ≤ 5 (jeśli obecny epizod trwał > 2 lata, górna granica dotyczy tylko ostatnich 2 lat) przeciwdepresyjnych terapii leczniczych (w podaniu doustnym) w aktualnym epizodzie depresji, a także spełniają definicję depresji lekoopornej – brak odpowiedzi na co najmniej dwa leki przeciwdepresyjne w bieżącym epizodzie (z których jeden był obserwowany prospektywnie). W badaniu tym 150 (67,3%) chorych stosowało wcześniej leczenie jednym lub dwoma lekami antydepresyjnymi, natomiast 73 (32,7%) chorych było leczonych wcześniej ≥ 3 lekami. Wśród wszystkich chorych

włączonych do badania (w grupie ESK + AD) ok 92,1% i wykazywało brak odpowiedzi na ≥ 2 wcześniej stosowane swoiste leki przeciwdepresyjne, z kolei ok. 80% chorych wykazywało brak odpowiedzi na ≥ 2 wcześniej stosowane klasy leków przeciwdepresyjnych. W związku z tym populacja przedstawiona w badaniu *TRANSFORM-2* jest zgodna z populacją wnioskowaną. W ramieniu komparatora stosowano takie leki AD jak duloksetyna [N=61 (56,0%)], escitalopram [N=17 (15,6%)], sertralina [N= 16 (14,7%)], wenlafaksyna XR [N=15 (13,8%)]. Podejście to jest zgodne z praktyką kliniczną w Polsce (szczegółowy udział poszczególnych terapii AD w Polsce przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* na podstawie badania *Economédica 2021*). Ze względu na fakt, iż w badaniu *TRANSFORM-2* dozwolona była zmiana dawki leku w fazie indukcji, badanie to stanowi główne źródło wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie esketaminy, ponieważ schemat i sposób dawkowania jest zgodny z zapisami zawartymi w ChPL Spravato®.

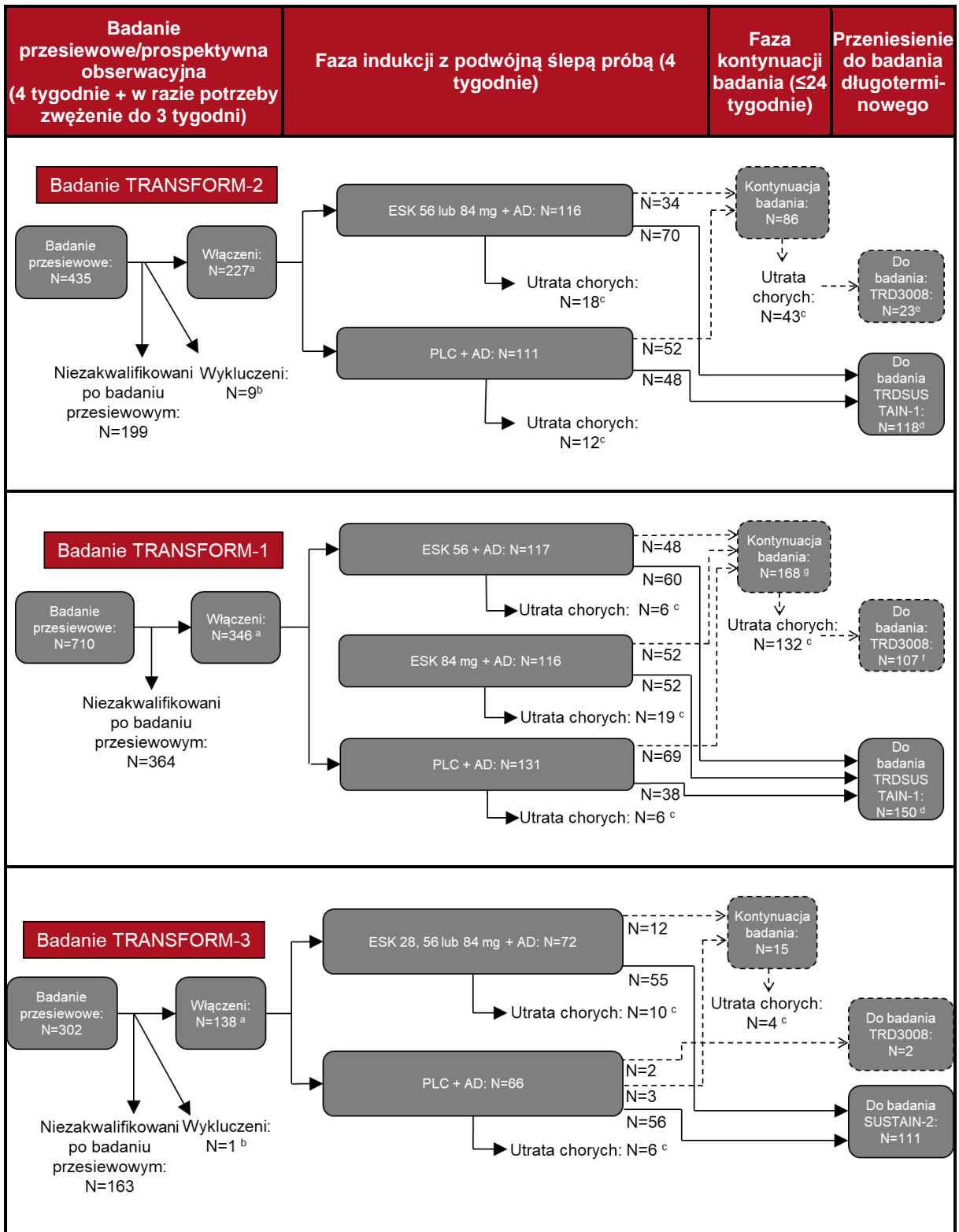
Badanie *TRANSFORM-3* przeprowadzono z udziałem 137 chorych, których zrandomizowano w stosunku 1: 1 do grup przyjmujących donosowo ESK (28 mg, 56 mg lub 84 mg) i PLC w skojarzeniu z doustnymi lekami antydepresyjnymi (SNRI lub SSRI). Do badania włączono chorych ≥ 65 r.ż., u których rozpoznano nawracające MDD (wg DSM-5) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego bez objawów psychotycznych lub pojedynczy epizod MDD trwający ≥ 2 lata z depresją oporną na leczenie definiowaną jako brak klinicznie znaczącej poprawy po leczeniu ≥ 2 różnymi lekami antydepresyjnymi, przepisany w odpowiednich dawkach przez odpowiedni czas, podczas obecnego epizodu depresji. W tym badaniu 84 (61,3%) chorych stosowało wcześniej leczenie jednym lub dwoma lekami antydepresyjnymi, 46 (33,6%) chorych stosowało wcześniej leczenie trzema lub czterema lekami antydepresyjnymi, natomiast 7 (5,1%) chorych było leczonych wcześniej ≥ 5 lekami. Badanie *TRANSFORM-3*, w którym populacja jest zawężona względem populacji wnioskowanej (badanie to stanowi cenne źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie esketaminy u chorych starszych, a tym samym pozwala na ocenę ESK w różnych grupach wiekowych).

TRANSFORM-1 było wieloośrodkowym badaniem fazy III, w którym 342 włączonych chorych zrandomizowano w stosunku 1: 1: 1 do grup przyjmujących donosowo ESK w dawkach 56 mg lub 84 mg oraz PLC w skojarzeniu z doustnymi lekami antydepresyjnymi (SNRI lub SSRI). Chorzy kwalifikujący się do badania mieli ≤ 64 lat, spełniali kryteria rozpoznania pojedynczego lub nawracającego epizodu MDD wg DSM-5 o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz wykazywali brak odpowiedzi na co najmniej 1 lek antydepresyjny (poprawa $\leq 25\%$) w obecnym epizodzie depresyjnym na podstawie danych z wywiadu, w badaniu przesiewowym prospektywnie zaobserwowany brak odpowiedzi na inny lek antydepresyjny przyjmowany w

odpowiedniej dawce przez łączny okres co najmniej 6 tygodni w fazie skryningu/prospektywnej obserwacji. Pod koniec tej fazy, chorzy nie reagujący na leczenie (reakcja definiowana jako $\leq 25\%$ poprawa całkowitego wyniku MADRS od 1. do 4. tygodnia oraz łączny wynik MADRS ≥ 28 w 2. i 4. tyg.), kwalifikowali się do włączenia do 4-tygodniowej, podwójnie zaślepionej fazy badania, w której przerwano stosowanie wszystkich leków przeciwdepresyjnych. W momencie randomizacji spełnienie definicji lekooporności, tj. brak odpowiedzi na leczenie pomimo odpowiedniej dawki, czasu trwania leczenia, przestrzegania zaleceń ≥ 2 leków antydepresyjnych w trwającym epizodzie depresji. W badaniu 205 (59,9%) chorych stosowało wcześniej leczenie jednym lub dwoma lekami antydepresyjnymi, natomiast 135 (39,5%) chorych było leczonych wcześniej ≥ 3 lekami. Schemat dawkowania w badaniu *TRANSFORM-1* był stały, co nie jest zgodne z ChPL Spravato[®]. Badanie to jednak zostało włączone w celu uzupełnienia analizy, ponieważ chorzy kontynuowali później terapię w badaniu długookresowym *SUSTAIN-1*, które zostało włączone do analizy.

Badania *TRANSFORM-1*, *TRANSFORM-2*, *TRANSFORM-3* składały się z 3 faz: badania przesiewowego i prospektywnej obserwacji, fazy leczenia (okres z randomizacją) oraz obserwacji po leczeniu. Rysunek 2 przedstawia schemat leczenia stosowany w badaniach *TRANSFORM*.

Rysunek 2.
Schemat leczenia w badaniach TRANSFORM



^a do udziału w tych badaniach kwalifikowali się wyłącznie chorzy, którzy wykazali brak odpowiedzi na co najmniej 2 doustne leki przeciwdepresyjne (w obecnym epizodzie depresji) przed randomizacją.

^b chorzy wykluczeni ze względu na nieprawidłowości z dobrą praktyką kliniczną (GCP) wykryte w 1 ośrodku podczas audytu, jak opisano w raportach z badań klinicznych (CSR)

^c inne powody wykluczenia z badania

^d wyłącznie osoby, które spełniły wstępnie zdefiniowane kryteria odpowiedzi, kwalifikowały się do kontynuowania badania *SUSTAIN-1*

^e w badaniu *TRANSFORM-2* N=6 z grupy ESK + AD i N=17 z grupy PLC + AD zostało utraconych z badania TRD3008

^f badaniu *TRANSFORM-1*, N=34 z grupy ESK 54 mg+ AD, N=29 z grupy ESK 84 mg + AD i N=44 z donosowej grupy PLC + AD zostało utraconych z badania TRD3008

Źródło: opracowanie własne na podstawie *EMA 2019*

W ChPL Spravato® po 1. dawce początkowej dopuszcza się zastosowanie esketaminy w dawce 56 lub 84 mg. Dawkę dostosowuje się w oparciu o skuteczność i tolerancję poprzedniej dawki, tzn. dawkowanie jest elastyczne. Ze względu na fakt, iż w badaniu *TRANSFORM-2* dozwolona była zmiana dawki w fazie indukcji, badanie to stanowi główne źródło wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie esketaminy, ponieważ schemat i sposób dawkowania jest zgodny z ChPL. Z kolei badanie *TRANSFORM-1* stanowi uzupełnienie analizy ze względu na inny sposób dawkowania, podobnie jak badanie *TRANSFORM-3*, w którym populacja jest zawężona względem populacji wnioskowanej (badanie to stanowi cenne źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie esketaminy u chorych starszych).

Badanie *SUSTAIN-1* (Rysunek 2) było wieloośrodkowym badaniem fazy III trwającym 123 tygodnie, składającym się z 5 faz (fazy przesiewowej i prospektywnej obserwacji, otwartej fazy indukcyjnej, fazy optymalizacji, fazy podtrzymania oraz fazy obserwacji po leczeniu). Do udziału w badaniu włączano chorych:

- ≤64 r.ż.;
- spełnienie kryteriów diagnostycznych wg DSM-5 dla pojedynczego epizodu MDD (czas trwania musi wynosić ≥2 lata) lub nawracającego MDD;
- bez cech psychotycznych;
- brak odpowiedzi (poprawa ≤25%) na ≥1, ale ≤5 (jeśli obecny epizod trwa >2 lata, górna granica dotyczy tylko ostatnich 2 lat) doustnych terapii przeciwdepresyjnych w aktualnym epizodzie depresji) oraz pośrednio (chorzy przeniesieni z badań *TRANSFORM-1* i *TRANSFORM-2*).

Ogółem do badania włączono 705 chorych. Chorzy bezpośrednio włączeni (randomizacja w stosunku 1:1) do badania otrzymywali esketaminę (56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu) wraz z doustnym AD w 4-tygodniowej otwartej fazie indukcji. Chorzy z odpowiedzią kontynuowali przyjmowanie esketaminy + doustnego AD w 12-tygodniowej fazie optymalizacji. Po fazie indukcji, chorzy otrzymywali ESK raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a począwszy od

tygodnia 8, wykorzystano algorytm (oparty na MADRS) do określenia częstości dawkowania. Chorzy w remisji (tj. całkowity wynik MADRS ≤ 12) przyjmowali lek co drugi tydzień, jednak jeśli całkowity wynik MADRS wzrósł do >12 , to częstość zwiększano do dawkowania cotygodniowego przez następne 4 tygodnie. Taki schemat leczenia przeprowadzono w celu utrzymania chorego na najniższej częstości dawkowania z zachowaniem odpowiedzi/remisji. Pod koniec 16-tygodniowego okresu leczenia, chorzy ze stabilną remisją lub stabilną odpowiedzią zostali przydzieleni losowo do kontynuacji terapii ESK lub przzerwania przyjmowania produktu leczniczego i przejścia na placebo w aerozolu do nosa. Tak zaprojektowane badanie jest zgodne z praktyką kliniczną w Polsce w związku z tym dane pochodzące z tego badania zostały uwzględnione w analizie.

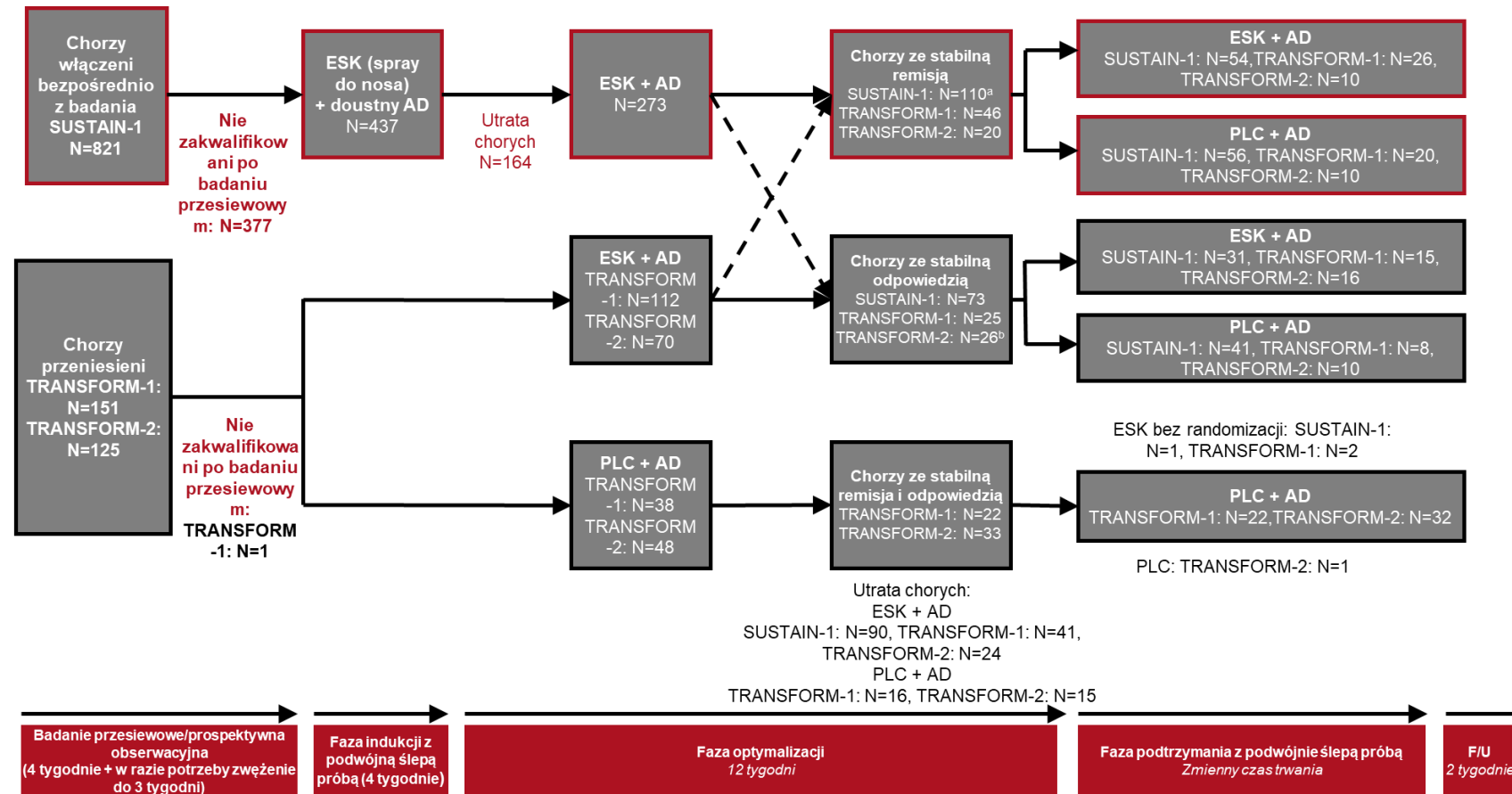
Natomiast *SUSTAIN-2* (Rysunek 3) było wieloośrodkowym, otwartym badaniem fazy III, trwającym 60 tygodni, składającym się z 4 faz (fazy badań przesiewowych, otwartej fazy indukcji, fazy optymalizacji/podtrzymania oraz fazy obserwacji). Do badania włączono 802 dorosłych chorych z rozpoznaniem MDD na podstawie kryteriów DSM-5 lub pojedynczy epizod MDD (jeśli jego czas trwania wynosi ≥ 2 lat), bez cech psychotycznych oraz wykazujących brak odpowiedzi na ≥ 2 terapie przeciwdepresyjne w aktualnym epizodzie depresji. Do badania włączono również chorych, którzy ukończyli podwójnie zaślepioną fazę indukcji krótkoterminowego badania III fazy. W badaniu tym 482 (60,1%) chorych stosowało wcześniej leczenie jednym lub dwoma lekami antydepresyjnymi, 187 (23,3%) chorych stosowało wcześniej leczenie trzema lekami antydepresyjnymi, natomiast 133 (16,6%) chorych było leczonych wcześniej ≥ 4 lekami. ESK podawano donosowo w postaci aerozolu (dawka 28 mg, 56 mg lub 84 mg) oraz nowy doustny AD dwa razy w tygodniu w 4-tygodniowej fazie indukcji oraz raz w tygodniu (co drugi tydzień) w czasie 48-tygodniowej fazy optymalizacji, do której włączano chorych odpowiadających na leczenie. W grupie kontrolnej chorzy stosowali PLC w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi takimi jak: duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniach *TRASFORM-1*, *-2* *-3* oraz *SUSTAIN-1* remisję określono jako całkowity wynik MADRS ≤ 12 pkt w skali MADRS z powodu oceny stanu zdrowia psychicznego w formie zdalnej, co podnosi punktację o 2 pkt. Z kolei w badaniu *SUSTAIN-2* jako łączny wynik w punktacji MADRS ≤ 12 i ≤ 10 .

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań.

Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.6.

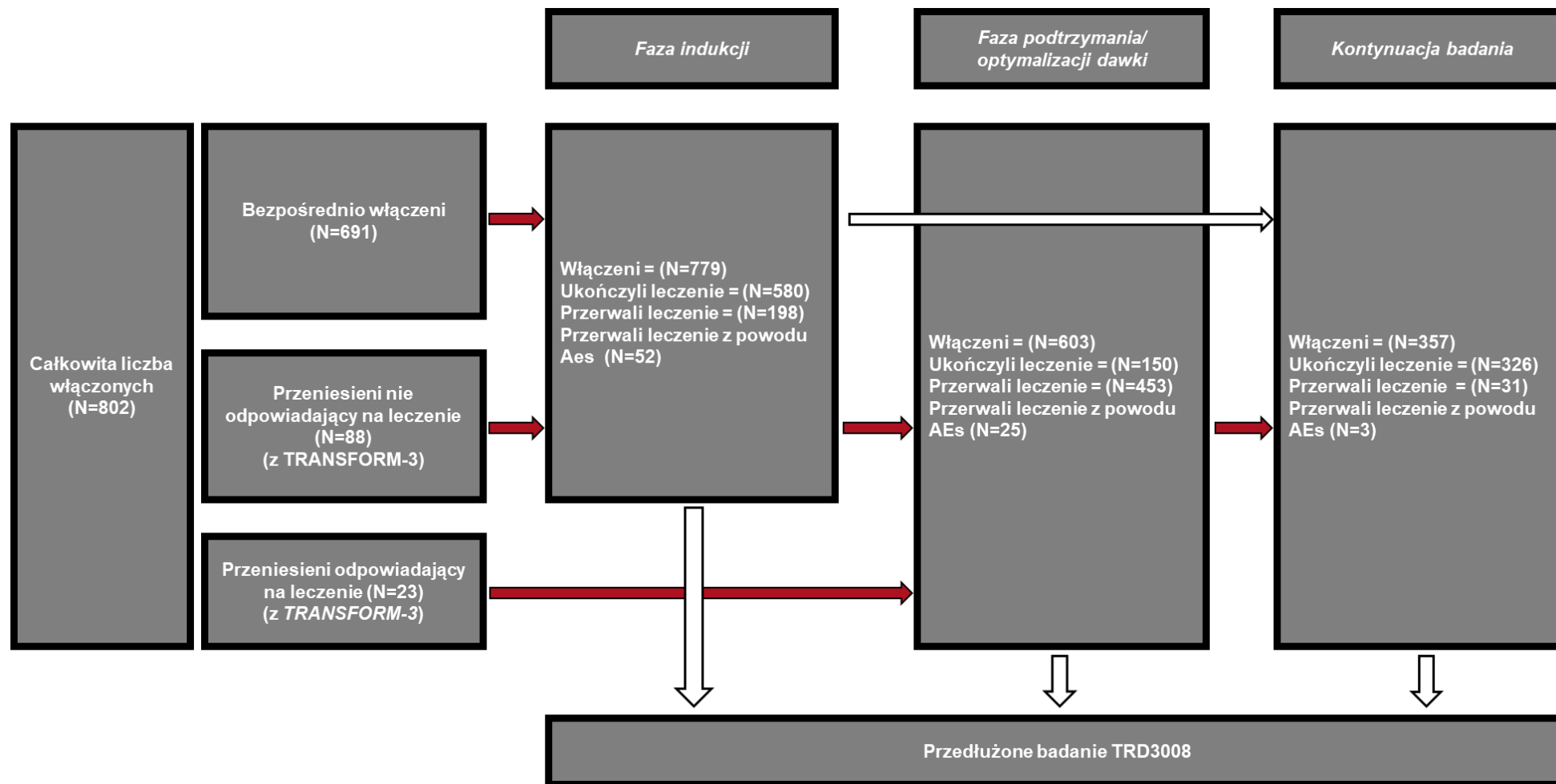
Rysunek 3. Schemat leczenia w badaniu SUSTAIN-1



- (a) 1 chory ze stabilną odpowiedzią został niewłaściwie zrandomizowany do chorych ze stabilną remisją
- (b) 1 chory nie spełniał kryteriów włączenia do podgrupy chorych ze stabilną odpowiedzią i stabilną remisją, na koniec fazy optymalizacji dawki został niewłaściwie zrandomizowany do chorych ze stabilną odpowiedzią

Źródło: opracowanie własne na podstawie EMA 2019

Rysunek 4. Schemat leczenia w badaniu SUSTAIN-2



Źródło: opracowanie własne na podstawie EMA 2019

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ESK+AD)	Komparator (PLC+AD)
TRANSFORM-2	RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy:	Jadad: 5/5	28 dni ⁵ (badanie składało się z 3 faz: badanie przesiewowe i prospektywna obserwacja: 28 dni; faza leczenia: 28 dni; obserwacja po leczeniu: do 228 dni)	Dorośli chorzy z pojedynczym lub nawracającym epizodem MDD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagowali na co najmniej 1 lek antydepresyjny (poprawa ≤25%) w obecnym epizodzie depresyjnym, a także spełniają definicję depresji lekoopornej – brak odpowiedzi na co najmniej dwa leki przeciwdepresyjne w bieżącym epizodzie (z których jeden był obserwowany prospektywnie).	Grupa badana: N=114 Grupa kontrolna: N=109	ESK (56 mg lub 84 mg) w postaci aerozolu do nosa (każde urządzenie zawierało 200 µl roztworu i dostarczyło 2 rozpylenia ESK (dla całkowitej dawki 28 mg na urządzenie)), podawana 2 razy w tygodniu w połączeniu z nowo rozpoczętym, doustnym lekiem antydepresyjnym podawanym codziennie (<i>open-label</i>).	PLC w aerozolu do nosa, podawane dwa razy w tygodniu, w połączeniu z nowo rozpoczętym, doustnym lekiem antydepresyjnym podawanym codziennie (<i>open-label</i>).
						<p>Uwagi:</p> <p>Leczenie wspomagające obejmujące wszelkie leki wymienione w MGH-ATRQ i przyjmowane na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji ze wskazań innych niż depresja (np. bezsenność) powinny być kontynuowane podczas fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji, ale należy je przerwać przed początkiem podwójnie zaślepionej fazy indukcji. Chorzy powinni kontynuować przyjmowanie dozwolonych leków towarzyszących (np. leków na nadciśnienie) zgodnie z regularnym harmonogramem. Chorzy otrzymujący psychoterapię (w tym terapię poznawczo-behawioralną, CBT) mogą kontynuować</p>	

⁵ W publikacji przedstawiono wyniki dla 28 dniowego okresu, w którym chorzy przyjmowali nowy doustny lek przeciwdepresyjny w połączeniu z ESK w aerozolu do nosa lub PLC w aerozolu do nosa z lekiem przeciwdepresyjnym

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ESK+AD)	Komparator (PLC+AD)
						psychoterapię, jednak CBT musi trwać przez ostatnie 3 miesiące przed rozpoczęciem fazy badań przesiewowych/prospektywnej obserwacji. W trakcie badania dozwolona jest nowa psychoterapia.	
TRANSFORM-3	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5	28 dni ⁶ (badanie składało się z 3 faz: 28 dni badanie skryningowe/prospektywne na fazę obserwacji oceniającą odpowiedź na aktualnie stosowane leczenie przeciwdepresyjne; 28 dni podwójnie zaślepienie fazy indukcji z elastycznym dawkowaniem badanego leku w aerozolu do nosa (ESK lub PLC) + nowy AD; 2 tyg. obserwacji po leczeniu, ocena bezpieczeństwa i tolerancji, w tym potencjalne objawy odstawienia)	Dorośli chorzy z nawracającym MDD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagowali na ≥ 2 różne leki antydepresyjne.	Grupa badana: N=72 Grupa kontrolna: N=65	ESK w aerozolu do nosa w elastycznej dawce (28 mg, 56 mg lub 84 mg) 2 razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Chorzy początkowo otrzymywali ESK 28 mg w postaci aerozolu do nosa. Późniejsze dostosowania dawki (28 mg, 56 mg lub 84 mg) były oparte na skuteczności i tolerancji. Pod koniec badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej zmniejszono/zaprzestano stosowania AD. Badacze wybrali jeden z czterech nowych doustnych AD stosowanych w badaniu otwartym (duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna XR), które nie były stosowane w obecnym epizodzie depresyjnym. Dzielne dawkowanie, począwszy od dnia 1., zwiększano do dawki maksymalnie tolerowanej.	PLC w aerozolu do nosa dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Pod koniec badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej zmniejszono/zaprzestano stosowania AD. Badacze wybrali jeden z czterech nowych doustnych AD stosowanych w badaniu otwartym (duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna XR), które nie były stosowane w obecnym epizodzie depresyjnym. Dzielne dawkowanie, począwszy od dnia 1., zwiększano do dawki maksymalnie tolerowanej.

⁶ W publikacji przedstawiono wyniki dla 28 dniowego randomizowanego okresu, w którym chorzy przyjmowali nowy doustny lek antydepresyjny w połączeniu z esketaminą w aerozolu do nosa lub placebo w aerozolu do nosa w połączeniu z nowym lekiem antydepresyjnym

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ESK+AD)	Komparator (PLC+AD)
						dawkowanie, począwszy od dnia 1., zwiększono do dawki maksymalnie tolerowanej.	
TRANSFORM-1	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloosrodkowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5	28 dni ⁷ (badanie składało się z 3 faz: badanie przesiewowe i prospektywna obserwacja: 28 dni; faza leczenia: 28 dni; obserwacja po leczeniu: do 228 dni)	Dorośli chorzy z pojedynczym lub nawracającym epizodem MDD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagowali na co najmniej 1 lek antydepresyjny (poprawa $\leq 25\%$) w obecnym epizodzie depresyjnym. W momencie randomizacji chorzy spełniali definicję lekooporności: tj. brak odpowiedzi pomimo odpowiedniej dawki, czasu trwania leczenia, przestrzegania zaleceń ≥ 2 leków	Grupa badana (ESK 56 mg): N= 115 Grupa badana (ESK 84 mg): N= 114 Grupa kontrolna: N=113	ESK dostarczana w jednorazowych rozpylaczach do nosa. Każde urządzenie zawierało 200 μ l roztworu i pozwalało na 2 rozpylenia ESK (łącznie 28 mg). Podanie nastąpiło w dniach 1., 4., 8., 11., 15., 18., 22. i 28. W celu poprawy tolerancji, u chorych przydzielonych do grupy ESK w dawce 84 mg rozpoczęto podanie od 56 mg w dniu 1., a następnie, w sposób zaślepienie, zwiększano dawkę do 84 mg w 4. dniu i przez wszystkie kolejne. Lek antydepresyjny (<i>open label</i>) przypisany przez badacza z 4 opcji (duloksetyna, escitalopram,	PLC donosowo plus lek antydepresyjny (<i>open label</i>) przypisany przez badacza z 4 opcji (duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu) nie mógł być taki, na którego chory wcześniej nie reagował (w obecnym epizodzie depresyjnym) lub nie tolerował (w ciągu całego życia)). Podanie doustne leku antydepresyjnego rozpoczęto 1.dnia i kontynuowano codziennie przez 4 tygodnie.

⁷W publikacji przedstawiono wyniki dla 28 dniowego okresu, w którym chorzy przyjmowali nowy doustny lek przeciwdepresyjny w połączeniu z ESK w aerozolu do nosa lub PLC w aerozolu do nosa z lekiem przeciwdepresyjnym

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ESK+AD)	Komparator (PLC+AD)
				antydepresyjnych w trwającym epizodzie depresji		sertralina lub wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu) nie mógł być taki, na którego chory wcześniej nie reagował (w obecnym epizodzie depresyjnym) lub nie tolerował (w ciągu całego życia)). Podanie doustne leku antydepresyjnego rozpoczęto 1.dnia i kontynuowano codziennie przez 4 tygodnie.	
SUSTAIN-1	RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5	123 tygodnie (od 6 października 2015 r. do 15 lutego 2018 r.), w tym: 4-tygodniowa faza badań przesiewowych i obserwacji prospektywnej, 4-tygodniowa otwarta faza indukcyjna, 12-tygodniowa faza optymalizacji, faza podtrzymania od 16. tygodnia (zmienny czas trwania), 2-tygodniowa faza obserwacji po leczeniu;	Dorośli chorzy z pojedynczym lub nawracającym epizodem MDD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagowali na co najmniej 1 lek antydepresyjny w obecnym epizodzie depresyjnym.	<u>Grupa badana:</u> Chorzy ze stabilną remisją na początku badania N= 90 Chorzy ze stabilną odpowiedzią na początku badania N= 62 <u>Grupa kontrolna:</u> Chorzy ze stabilną remisją na początku	ESK w postaci aerozolu do nosa (56 lub 84 mg) dwa razy w tygodniu w elastycznej dawce stosowane w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. ESK dostarczano w rozpylaczach do nosa, z których każdy zawierał po 200 µl roztworu na urządzenie (tj. 2 rozpylenia). Każde urządzenie zawierało 32,28 mg chlorowodoru esketaminy (28 mg zasady esketaminy).	PLC w postaci aerozolu stosowane w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. PLC dostarczano w rozpylaczach do nosa, z których każdy zawierał po 200 µl roztworu na urządzenie (tj. 2 rozpylenia). PLC zostało dostarczone przy użyciu 3 aktywnych urządzeń. Podanie nastąpiło w czasie 0, po 5 i po 10 minutach, przy czym czas 0 definiuje się jako czas podania pierwszego aerozolu donosowego do jednego nozdrza z pierwszego urządzenia donosowego. W każdym punkcie czasowym używane było jedno urządzenie. Każde

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ESK+AD)	Komparator (PLC+AD)
					badania N= 86 Chorzy ze stabilną odpowiedzią na początku badania N= 59		urządzenie donosowe zawierało 2 rozpylenia.
SUSTAIN-2	Jenoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	7/8 (brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno)	60 tygodni, w tym: 4-tygodniowa faza badań przesiewowych, 4-tygodniowa otwarta faza indukcyjna i 48 tygodniowa faza optymalizacji / podtrzymania (łącznie 52 tygodnie ⁸ ekspozycji na lek), 4-tygodniowa faza obserwacji	Dorośli chorzy z pojedynczym lub nawracającym epizodem MDD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagowali na ≥2 terapie przeciwdepresyjne w aktualnym epizodzie depresji.	Grupa badana: N=802 ⁹ Grupa kontrolna: N=n/d	ESK w postaci aerozolu do nosa (roztwór 200 µl (14 mg ESK/100 µl aerozolu)) dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie w zmiennym schemacie dawkowania, zaczynając od 28 mg (≥65 lat) lub 56 mg (<65 r.ż.) pod nadzorem lekarza. Chorzy włączeni do badania bezpośrednio rozpoczynali terapię ESK w skojarzeniu z nowym lekiem przeciwdepresyjnym, a chorzy przeniesieni, bez odpowiedzi na leczenie, kontynuowali przyjmowanie	n/d

⁸ maksymalny czas trwania ekspozycji na donosową esketaminę i nowo rozpoczęty doustny lek przeciwdepresyjny u osób, które ukończyły badanie, co jest zgodne z wymogami długoterminowej oceny bezpieczeństwa

⁹ Dane demograficzne obejmują wszystkich chorych włączonych do badania tj. 691 chorych włączonych bezpośrednio i 111 chorych w wieku ≥65 r.ż., włączonych przez przeniesienie z 4-tygodniowego badania 3 fazy (w tym 88 chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i 23 chorych bez odpowiedzi na leczenie, niezależnie od przypisanej terapii (ESK+AD lub PLC+AD))

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ESK+AD)	Komparator (PLC+AD)
						<p>leku przeciwdepresyjnego, stosowanego w badaniu krótkoterminowym (duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu). W tygodniach 5-8, chorym odpowiadającym na leczenie z fazy indukcyjnej podawano esketaminę raz w tygodniu w tej samej dawce i kontynuowano podawanie leku przeciwdepresyjnego.</p>	
						<p>Uwagi: Leczenie wspomagające obejmowało stosowanie benzodiazepiny było zabronione przez 12 godzin przed podaniem esketaminy i stosowanie w dawkach <równoważności 6 mg/dobę lorazepamu było dozwolone. Dozwolone leki obejmowały: leki doraźne na lęk lub pobudzenie (np. midazolam lub krótko działająca benzodiazepina) i nudności (ondansetron, metoklopramid lub dimenhydrinat). Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi (innymi niż określony lek przeciwdepresyjny rozpoczęty w fazie indukcji), lekami przeciwpsychotycznymi i innymi lekami psychotropowymi było zabronione z nielicznymi wyjątkami, jak określono w protokole badania. Stosowane doustnie leki przeciwdepresyjne obejmowały duloksetynę, escitalopram, sertralinę i wenlafaksynę o przedłużonym uwalnianiu (XR).</p>	

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [*Jani 2005, Jani 2004*]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W niniejszej analizie poddano interpretacji punkty końcowe związane z nasileniem objawów epizodu depresyjnego (wynik MADRS, CGI-S, PHQ-9), nasileniem poczucia lęku (wynik GAD-7), jakością życia związaną z chorobą (wynik kwestionariusza EQ 5D-5L), upośledzeniem funkcjonalnym i związanej z nim niepełnosprawności (wynik skali SDS) oraz związane z oceną profilu bezpieczeństwa esketaminy.

W poniżej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badania włączonych do analizy.

Tabela 3.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań SUSTAIN-1, SUSTAIN-2, TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 i TRANSFORM-3

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena skuteczności				
Skala oceny nasilenia objawów depresji (MADRS)	<p>SUSTAIN-1 SUSTAIN-2 TRANSFORM-1 TRANSFORM-2 TRANSFORM-3</p>	<p>Pierwotna ocena skuteczności obejmowała wykorzystanie całkowitego wyniku MADRS (ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>) w odniesieniu do nawrotów.</p> <p>Ocena MADRS została przeprowadzona przez niezależnych zdalnych oceniających podczas badania, z wykorzystaniem przewodnika do wywiadów ustrukturyzowanych (ang. <i>Structured Interview Guide</i>) dla MADRS.</p> <p>MADRS to skala powszechnie wykorzystywana przez klinicystów, przeznaczona do pomiaru nasilenia depresji i wykrywania zmian spowodowanych leczeniem przeciwdepresyjnym. Skala składa się z 10 kategorii, z których każda jest oceniana od 0 (brak lub w normie) do 6 (ciężka lub ciągła obecność objawów), co daje łączny możliwy wynik 60, przy czym wyższe wyniki oznaczają cięższy stan. MADRS ocenia smutek obserwowany przez badającego, uczucie smutku zgłaszane przez chorego, poczucie wewnętrznego napięcia, długość snu, apetyt, poziom koncentracji, poziom zmęczenia, niezdolność do odczuwania (poziom zainteresowania), myśli pesymistyczne i myśli samobójcze. Test wykazuje wysoką wiarygodność między oceniającymi. MADRS będzie oceniany z typowym okresem badania wynoszącym 7 dni wstecz.</p> <p>Stabilną remisję określono jako całkowity wynik MADRS ≤ 12 przez co najmniej 3 z ostatnich 4 tygodni fazy optymalizacji, ale jedna zmiana wyniku całkowitego MADRS > 12 lub jedna brak oceny MADRS jest dopuszczalna tylko w 13 lub 14 tygodniu optymalizacji. Całkowity wynik MADRS w tygodniu 15 i 16 musi wynosić ≤ 12 [Daly 2019, Wajs 2020].</p>	<p>Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono remisję/odpowiedź/stabilną odpowiedź świadczy o większej skuteczności leczenia.</p> <p>Niższy osiągnięty wynik (większa zmiana względem wartości początkowej) świadczy o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) dla oceny klinicznego znaczenia zmian w punktacji MADRS wynosi 2 [CADTH 2016]. Na podstawie przeprowadzonych analiz oszacowano, że próg MCID dla zmiany MADRS względem wartości początkowej mieści się w zakresie od 1,6 do 1,9 [Duru 2008].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Stabilną odpowiedź określono jako zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej (dzień 1 fazy indukcji; przed randomizacją/przed pierwszą dawką donosową) w każdym z ostatnich 2 tygodni fazy optymalizacji, ale nie spełnia kryteriów stabilnej remisji [Daly 2019, Wajs 2020].</p> <p>Skuteczność długoterminową oceniano jako współczynnik odpowiedzi w czasie, zdefiniowany jako odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej (faza indukcji) oraz współczynnik remisji w czasie, zdefiniowany jako odsetek chorych z całkowitym wynikiem MADRS ≤ 12 [Daly 2019, Wajs 2020].</p> <p>MADRS będzie również używany do pomiaru wtórnego celu wpływu na objawy depresji. W badaniu <i>SUSTAIN-1</i> wtórne oceny skuteczności/punkty końcowe obejmują czas między randomizacją do badania a pierwszym udokumentowaniem (najwcześniejszą datą) nawrotu fazy podtrzymującej u chorych ze stabilną odpowiedzią (bez remisji) pod koniec fazy optymalizacji po leczeniu donosową esketaminą z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym. Drugorzędowe oceny skuteczności/punkty końcowe obejmują następującą zmianę względem początkowego wyniku z fazy podtrzymującej do punktu końcowego w objawach depresji, przy użyciu MADRS.</p> <p>W badaniach <i>SUSTAIN-1</i> i <i>SUSTAIN-2</i> nawrót związany z całkowitym wynikiem MADRS definiuje się jako jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łączny wynik MADRS ≥ 22 dla 2 kolejnych ocen następujących po sobie w okresie od 5 do 15 dni. Data drugiej oceny MADRS zostanie wykorzystana jako data, w której nastąpił nawrót; • hospitalizacja z powodu nasilenia się depresji lub innego klinicznie istotnego zdarzenia określonego na podstawie oceny klinicznej jako wskazującego na nawrót choroby depresyjnej, takiej jak próby samobójcze, samobójstwo zakończone lub 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>hospitalizacja w celu zapobiegania samobójstwom. W przypadku hospitalizacji z powodu któregośkolwiek z tych zdarzeń data rozpoczęcia hospitalizacji zostanie wykorzystana jako data nawrotu. W przeciwnym razie data zdarzenia zostanie wykorzystana, jeśli chory nie jest hospitalizowany. W przypadku spełnienia obu kryteriów nawrotu, data wcześniejsza będzie zdefiniowana jako data nawrotu dla tego chorego.</p> <p>W badaniach <i>SUSTAIN-1</i> i <i>SUSTAIN-2</i> pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności obejmuje tylko chorych, którzy są w stabilnej remisji pod koniec fazy optymalizacji po leczeniu esketaminą donosową i doustnym lekiem przeciwdepresyjnym i jest definiowany jako czas między randomizacją badanych a pierwszą dokumentacją (najwcześniejszą datą) nawrotu w fazie podtrzymywania.</p> <p>W badaniach <i>SUSTAIN-1</i> i <i>SUSTAIN-2</i> odpowiedź określono jako $\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS od wartości wyjściowej (dzień 1 przed pierwszą dawką donosową) do końca 4-tygodniowej otwartej fazy indukcji.</p> <p>W badaniu <i>SUSTAIN-2</i> punkty końcowe skuteczności obejmują średni całkowity wynik całkowity po ustalonym czasie, wyniki indywidualne po ustalonym czasie, a także zmianę wyniku całkowitego w stosunku do wartości wyjściowej i punktację indywidualną dla objawów depresyjnych ocenionych przy użyciu skali MADRS. Oceniono zmiany całkowitego wyniku MADRS od punktu wyjściowego w fazie indukcji i optymalizacji/przedłużenia do odpowiednich punktów końcowych. Wskaźniki odpowiedzi (zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS o $\geq 50\%$) i remisji (całkowity wynik MADRS ≤ 12 i ≤ 10) w czasie oceniano od wizyty początkowej do punktu końcowego oraz w czasie w tych fazach.</p> <p>W badaniu <i>TRANSFORM-1</i>, <i>TRANSFORM-2</i> i <i>TRANSFORM-3</i> pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności jest zmiana całkowitego wyniku MADRS</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>mierzona zmianą od wartości wyjściowej (dzień 1 przed randomizacją) do końca 4-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy indukcji.</p> <p>W badaniach <i>TRANSFORM-1</i> i <i>TRANSFORM-2</i> kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych wykazujących początek odpowiedzi klinicznej od dnia 2, który utrzymuje się do końca czterotygodniowej fazy indukcji z podwójnie ślełą próbą.</p> <p>W badaniach <i>TRANSFORM-1</i>, <i>TRANSFORM-2</i> i <i>TRANSFORM-3</i> drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ponadto odsetek chorych z odpowiedzią (zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) oraz odsetek chorych w remisji (MADRS ≤ 12) pod koniec 4-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy indukcyjnej.</p>		
<p>Skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (CGI-S)</p>	<p><i>SUSTAIN-1</i> <i>SUSTAIN-2</i> <i>TRANSFORM-1</i> <i>TRANSFORM-2</i> <i>TRANSFORM-3</i></p>	<p>CGI-S (ang. <i>Clinical Global Impression - Severity</i>) zapewnia ogólną, ustaloną przez lekarza, sumaryczną miarę ciężkości choroby, która uwzględnia wszystkie dostępne informacje, w tym wiedzę o historii chorego, okolicznościach psychospołecznych, objawach, zachowaniu i wpływie objawów na stan chorego i zdolność do funkcjonowania. CGI-S ocenia nasilenie psychopatologii w skali od 0 do 7. Biorąc pod uwagę całkowite doświadczenie kliniczne, ocenia się stopień nasilenia choroby psychicznej w momencie oceny według: 0=nie oceniano; 1=normalny (wcale nie chorey); 2=choroba psychiczna z pogranicza; 3=lekkie chorey; 4=umiarkowanie chorey; 5=wyraźnie chorey; 6=ciężko chorey; 7= skrajnie chorey. CGI-S pozwala na globalną ocenę stanu chorego w danym czasie.</p> <p>W badaniu <i>SUSTAIN-1</i> drugorzędowa ocena skuteczności/punkty końcowe obejmują zmianę względem początkowego wyniku z fazy podtrzymującej do punktu końcowego w zakresie ogólnej ciężkości choroby, przy użyciu CGI-S.</p> <p>W badaniu <i>SUSTAIN-2</i> za pomocą skali CGI-S określano globalne nasilenie choroby na podstawie oceny lekarza.</p>	<p>Niższy osiągnięty wynik (większa zmiana względem wartości początkowej) świadczy o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>W dokumencie wydanym przez CADTH wskazano, że wartość MCID nie została określona [CADTH 2016].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Punkty końcowe skuteczności obejmują średni całkowity wynik po ustalonym czasie, wyniki indywidualne po ustalonym czasie, a także zmianę wyniku całkowitego w stosunku do wartości wyjściowej i punktację indywidualną dla ogólnego stopnia ciężkości choroby ocenionego na podstawie CGI-S.</p> <p>W badaniach <i>TRANSFORM-1</i>, <i>TRANSFORM-2</i> i <i>TRANSFORM-3</i> drugorzędowy punkt końcowy obejmował zmianę wartości ciężkość choroby depresyjnej mierzonej za pomocą CGI-S względem wartości początkowej dzień 1 przed randomizacją) do końca 4-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy indukcyjnej.</p>		
<p>Kwestionariusz Zdrowia Chorego (PHQ-9)</p>	<p><i>SUSTAIN-1</i> <i>SUSTAIN-2</i> <i>TRANSFORM-1</i> <i>TRANSFORM-2</i> <i>TRANSFORM-3</i></p>	<p>PHQ-9 (ang. <i>Patient Health Questionnaire, 9-Item</i>) to 9-punktowy kwestionariusz, w którym raportowane są wyniki dotyczące oceny objawów depresji przez chorego. Skala ocenia każdą z 9 domen objawowych kryteriów DSM-5 MDD i jest używana zarówno jako narzędzie przesiewowe, jak i miara odpowiedzi na leczenie depresji. Każda pozycja jest oceniana na 4-stopniowej skali (0=wcale, 1=kilka dni, 2=więcej niż połowa dni i 3=prawie codziennie). Odpowiedzi chorego na poszczególne pozycje są sumowane, aby uzyskać łączny wynik (zakres od 0 do 27), przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów depresyjnych. Okres wycofywania wynosi 2 tygodnie. Nasilenie PHQ-9 jest podzielone na następujące kategorie: brak/minimalne (0-4), łagodne (5-9), umiarkowane (10-14), umiarkowanie ciężkie (15-19) i ciężkie (20-27).</p> <p>W badaniach <i>SUSTAIN-1</i> i <i>SUSTAIN-2</i> skuteczność długoterminową oceniano jako współczynnik odpowiedzi w czasie, zdefiniowany jako odsetek chorych z $\geq 50\%$ zmniejszeniem całkowitego wyniku PHQ-9 w stosunku do wartości wyjściowej (faza indukcji) oraz współczynnik remisji w czasie, zdefiniowany jako procent chorych z całkowitym wynikiem PHQ-9 ≤ 5.</p> <p>W badaniu <i>SUSTAIN-1</i> drugorzędowe oceny skuteczności/punkty końcowe obejmują zmianę względem</p>	<p>Niższy osiągnięty wynik (większa zmiana względem wartości początkowej) świadczy o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) dla zmiany wyniku PHQ-9 oszacowano na poziomie 4,78, co oznacza, że 5-punktowy lub większy spadek wyniku PHQ-9, wskazuje na klinicznie znaczącą poprawę [HSRD 2009].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>początkowego wyniku z fazy podtrzymującej do punktu końcowego w objawach depresji, przy użyciu kwestionariusza PHQ-9 zgłaszanego przez chorego.</p> <p>W badaniu <i>SUSTAIN-2</i> za pomocą skali PHQ-9 oceniano stan objawów. Punkty końcowe skuteczności obejmują średni całkowity wynik po ustalonym czasie, wyniki indywidualne po ustalonym czasie, a także zmianę wyniku całkowitego w stosunku do wartości wyjściowej i punktację indywidualną dla oceny objawów depresyjnych przy użyciu kwestionariusza PHQ-9 zgłaszanego przez chorego.</p> <p>Trzecim kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu <i>TRANSFORM-1</i> i <i>TRANSFORM-2</i> jest zmiana od wartości wyjściowej (dzień 1 przed randomizacją) do końca 4-tygodniowej fazy indukcji z podwójnie ślepą próbą w zgłaszanych przez chorego objawach depresyjnych, z wykorzystaniem całkowitego wyniku PHQ-9.</p>		
<p>Kwestionariusz Lęku Uogólnionego (GAD-7)</p>	<p><i>SUSTAIN-1</i> <i>SUSTAIN-2</i> <i>TRANSFORM-1</i> <i>TRANSFORM-2</i></p>	<p>GAD-7 (ang. <i>Generalized Anxiety Disorder, 7-item</i>) to 7-punktowa skala służąca do oceny poziomu lęku przez chorego, która została wykorzystana do pomiaru drugorzędnego punktu końcowego, jakim są objawy lęku. GAD-7 jest zwięzłą i sprawdzoną miarą oceny ogólnego lęku. Każda pozycja jest oceniana na 4-stopniowej skali (0=wcale; 1=kilka dni; 2=więcej niż połowa dni; 3=prawie codziennie). Odpowiedzi na pozycje są sumowane, aby uzyskać wynik całkowity (zakres od 0 do 21), przy czym wyższe wyniki wskazują na większy niepokój. Okres badania obejmuje 2 tygodnie wstecz.</p> <p>W badaniu <i>SUSTAIN-1</i> drugorzędowe oceny skuteczności/punkty końcowe obejmują zmianę względem początkowego wyniku z fazy podtrzymującej do punktu końcowego objawów lęku.</p> <p>W badaniu <i>SUSTAIN-2</i> punkty końcowe skuteczności obejmują średni całkowity wynik po ustalonym czasie, wyniki indywidualne po ustalonym czasie, a także zmianę wyniku całkowitego w stosunku do wartości wyjściowej i</p>	<p>Niższy osiągnięty wynik (większa zmiana względem wartości początkowej) świadczy o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Minimalną klinicznie istotną różnicą (MCID) dla zmiany wyniku GAD-7 określono jako 3,8 co oznacza, że 4-punktowy lub większy spadek wyniku GAD-7, wskazuje klinicznie znaczącą poprawę [Toussaint 2020].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>punktację indywidualną dla oceny objawów lęku, z wykorzystaniem skali GAD-7.</p> <p>W badaniu <i>TRANSFORM-1</i> i <i>TRANSFORM-2</i> drugorzędowy punkt końcowy obejmował zmianę w zakresie objawów lęku wg GAD-7 mierzonej od wartości wyjściowej (dzień 1 przed randomizacją) do końca 4-tygodniowej fazy indukcji z podwójnie ślełą próbą.</p>		
<p>Kwestionariusz oceny jakości życia (EQ 5D-5L)</p>	<p><i>SUSTAIN-1</i> <i>SUSTAIN-2</i> <i>TRANSFORM-1</i> <i>TRANSFORM-2</i> <i>TRANSFORM-3</i></p>	<p>EQ 5D-5L (ang. <i>European Quality of Life (EuroQol) Group, 5-Dimension, 5-Level</i>) to wystandaryzowane narzędzie stosowane jako miara wyniku zdrowotnego, przeznaczone głównie do samodzielnego wypełnienia przez respondentów. Składa się z systemu opisowego EQ-5D-5L oraz wizualnej skali analogowej EQ (EQ-VAS). System opisowy EQ-5D-5L obejmuje 5 następujących wymiarów: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja. Każdy z 5 wymiarów jest podzielony na 5 poziomów postrzeganych problemów (poziom 1 oznacza brak problemu, poziom 2 oznacza drobne problemy, poziom 3 oznacza umiarkowane problemy, poziom 4 oznacza poważne problemy, a poziom 5 oznacza ekstremalne problemy). Chory wybiera odpowiedź dla każdego z 5 wymiarów, biorąc pod uwagę odpowiedź, która najlepiej odpowiada jego zdrowiu „dzisiaj”. System opisowy można przedstawić jako stan zdrowia. Samoocena EQ VAS rejestruje własną ocenę respondenta dotyczącą jego ogólnego stanu zdrowia w momencie ukończenia, w skali od 0 (najgorszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić) do 100 (najlepszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić). Czas potrzebny na wypełnienie kwestionariusza różni się w zależności od wieku, stanu zdrowia i otoczenia, ale prawdopodobnie zajmuje około 1 minuty.</p> <p>W badaniu <i>SUSTAIN-1</i> drugorzędowe oceny skuteczności/punkty końcowe obejmują zmianę względem początkowego wyniku z fazy podtrzymującej do punktu końcowego w ocenie jakości życia, przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L.</p>	<p>Wyższe wyniki wskazują na wyższą jakość życia chorych tj. świadczą o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) dla zmiany wyniku EQ 5D dla pojedynczego indeksu wynosi $0,80 \pm 0,18$ [Duru 2008].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W badaniu <i>SUSTAIN-2</i> punkty końcowe skuteczności obejmują średni całkowity wynik po ustalonym czasie, wyniki indywidualne po ustalonym czasie, a także zmianę wyniku całkowitego w stosunku do wartości wyjściowej i punktację indywidualną dla oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L.</p> <p>W badaniach <i>TRANSFORM-1</i>, <i>TRANSFORM-2</i> i <i>TRANSFORM-3</i> drugorzędowy punkt końcowy obejmował zmianę jakości życia związanej ze zdrowiem oraz stanu zdrowia, mierzonych za pomocą EQ-5D-5L względem wartości początkowej dzień 1 przed randomizacją) do końca 4-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy indukcyjnej.</p>		
<p>Skala niepełnosprawności Sheehana (SDS)</p>	<p><i>SUSTAIN-1</i> <i>SUSTAIN-2</i> <i>TRANSFORM-1</i> <i>TRANSFORM-2</i> <i>TRANSFORM-3</i></p>	<p>SDS (ang. <i>Sheehan Disability Scale</i>), to skala niepełnosprawności Sheehana, służąca do oceny upośledzenia funkcjonalnego i związanej z nim niepełnosprawności. SDS to 5-punktowy kwestionariusz, który jest szeroko stosowany i akceptowany przy ocenie upośledzenia funkcjonalnego i związanej z nim niepełnosprawności na podstawie wyników zgłaszanych przez chorych. Pierwsze 3 pozycje obejmują (1) pracę/szkolę, (2) życie towarzyskie i (3) życie rodzinne/obowiązki domowe przy użyciu skali ocen od 0 do 10. Skala zawiera również 1 pozycję oceniającą dni stracone w szkole lub pracy i 1 pozycję oceniającą dni niskiej produktywności. Wynik dla pierwszych trzech pozycji jest sumowany, aby uzyskać łączny wynik 0-30, gdzie wyższy wynik wskazuje na większe upośledzenie. Zawiera również jedną rzecz na dni stracone w szkole lub pracy i jedną na dni, w których nieproduktywne. Okres badania obejmuje 7 dni wstecz.</p> <p>W badaniu <i>SUSTAIN-1</i> drugorzędowe oceny skuteczności/punkty końcowe obejmują zmianę względem początkowego wyniku z fazy podtrzymującej do punktu końcowego w funkcjonowaniu i związanej z tym niepełnosprawności, przy użyciu skali SDS.</p>	<p>Niższy osiągnięty wynik (większa zmiana względem wartości początkowej) świadczy o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>W dokumencie wydanym przez CADTH wskazano, że wartość MCID nie została określona [CADTH 2016].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W badaniu <i>SUSTAIN-2</i> za pomocą skali SDS oceniano niepełnosprawność funkcjonalną. Punkty końcowe skuteczności obejmują średni całkowity wynik po ustalonym czasie, wyniki indywidualne po ustalonym czasie, a także zmianę wyniku całkowitego w stosunku do wartości wyjściowej i punktację indywidualną dla oceny funkcjonowania i związanej z tym niepełnosprawności z wykorzystaniem skali SDS.</p> <p>Drugim kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu <i>TRANSFORM-1</i> i <i>TRANSFORM-2</i> jest zmiana w całkowitym wyniku SDS mierzona jako zmiana od wartości wyjściowej (dzień 1 przed randomizacją) do końca 4-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy indukcji.</p>		
Ocena bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa	<p><i>SUSTAIN-1</i> <i>SUSTAIN-2</i> <i>TRANSFORM-1</i> <i>TRANSFORM-2</i> <i>TRANSFORM-3</i></p>	<p>Według Cochrane Handbook [<i>Higgins 2021</i>] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie, czy działanie niepożądane. Zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. Stopniu nasilenia [<i>CTCAE 2017</i>].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); <ul style="list-style-type: none"> • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 – śmiertelny. <p>Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zgonów; • częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych; • częstość występowania zdarzeń niepożądanych; <ul style="list-style-type: none"> • wyniki badań laboratoryjnych. <p>W ramach badań <i>SUSTAIN-1</i>, <i>SUSTAIN-2</i> i <i>TRANSFORM-3</i> oceniano ponadto zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) oraz TEAE będące przedmiotem szczególnego zainteresowania, które badano oddzielnie, pogrupowane w następujących kategoriach: nadużywanie narkotyków, uzależnienie i odstawienie, podwyższone ciśnienie krwi, przyspieszenie akcji serca, przemijające zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)/zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i>); upośledzone funkcje poznawcze; niepokój i zapalenie pęcherza. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa obejmują ponadto kliniczne testy laboratoryjne (w tym hematologia, chemia surowicy i analiza moczu).</p>		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ChPL Spravato® [*ChPL Spravato*®];
- EMA Assessment report [*EMA 2019*];
- dokumenty PRAC [*PRAC 2020, PRAC 2021*];
- dokument wydany przez FDA [*FDA 2019*];
- dane ze strony internetowej ADRReports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

Oceny stosunku korzyści do ryzyka dokonano na podstawie dokumentu EMA Assessment report [*EMA 2019*] oraz dokumentów PRAC wydanych w 2020 i 2021 roku. Dodatkową ocenę bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Spravato® przedstawiono na podstawie informacji zawartych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Spravato*®, dokumentu wydanego przez FDA [*FDA 2019*] oraz danych pochodzących ze stron internetowych ADRReports oraz WHO UMC.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 14 zakończonych (nieopublikowanych), trwających badań, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych lub planowanych badań klinicznych dla ESK w podaniu donosowym w leczeniu chorych z opornym na leczenie dużym zdarzeniem depresyjnym (MDD). Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

3.7. Ocena homogeniczności

W niniejszej analizie nie została przeprowadzona analiza homogeniczności. Metaanalizowanie wyników badań krótkookresowych nie znajduje uzasadnienia w przypadku badań *TRANSFORM* ze względu na różnice w dawkowaniu ESK, a także różnice dotyczące wieku chorych.

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do kluczowych efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9);
- uwzględniano wyniki dla 4 tygodniowego okresu obserwacji (wyniki z fazy randomizowanej badań *TRANSFORM-1*, *TRANSFORM-2*, *TRANSFORM-3*), w przypadku wyników pochodzących z badań długoterminowych (*SUSTAIN-1*, *SUSTAIN-2*) ekstrahowano również dane dla najdłuższego okresu obserwacji (zmienny okres obserwacji wynikał z projektu badań długoterminowych);
- w raporcie przedstawiono wskazane przez autorów publikacji głównych lub *Assessment report* wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM), błędu standardowego (SE)/odchylenia standardowego (SD) oraz różnicy średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) wraz z 95% przedziałem ufności (CI). Istotność statystyczną różnicy między grupami określono na podstawie 95% przedziału ufności i/lub p-wartości wskazanych przez autorów publikacji. W części punktów końcowych dla których autorzy badania wskazali jedynie wartości średniej i odchyłeń standardowych (SD), bez wskazania wartości LSMD, do porównań wykorzystywano samodzielnie obliczony w programie RevMan 5.4 wskaźnik różnicy średnich (MD) oraz 95% przedział ufności;
- w obliczeniach, w których autorzy wskazali OR obliczoną metodą (uogólniony test Cochran-Mantela-Haenszela) odstąpiono od samodzielnego obliczania RD przez ograniczenie jakim był brak możliwości odtworzenia metody obliczeń;
- w obliczeniach dotyczących skuteczności, w których autorzy odstąpili od obliczeń parametrów OR i RD również odstąpiono od wykonania tych obliczeń ze względu na zastosowanie przez autorów badania testowania hierarchicznego;
- wyniki dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawione w postaci wykresów ekstrahowano, ponieważ stanowiły uzupełnienie danych przedstawionych

tabelarycznie, wiążą się one jednak z niepewnością związaną z koniecznością samodzielnego odczytania wartości;

- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości *n* (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. W przypadku pozytywnych punktów końcowych konserwatywnie w grupie badanej przyjęto najniższą możliwą wartość *n* dla której odsetek po zaokrągleniu daje wartość wskazaną w publikacji;
- nie ekstrahowano do tabel wynikowych danych dotyczących średniej zmiany ciśnienia (skurczowego oraz rozkurczowego) ze względu na brak możliwości określenia na ich podstawie częstości występowania podwyższenia ciśnienia u badanych chorych oraz ze względu na inny niż analizowany okres obserwacji;
- dane dotyczące skuteczności dla analizowanych punktów końcowych uzupełniono informacjami zawartymi w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA [EMA 2019], tylko w przypadku, gdy nie były one dostępne w pełnotekstowych publikacjach głównych;
- w przypadku badań, dla których dostępne były wyniki z publikacji głównej, a także z publikacji EMA, jako publikację nadrzędną traktowano publikację główną;
- schemat dawkowania w badaniu *TRANSFORM-1* był stały co nie jest zgodne z ChPL produktu leczniczego Spravato®. Dawka początkowa wynosiła 56 mg, następnie utrzymywano dawkę 56 mg lub zwiększono ją do 84 mg, przy czym dawki były stałe tj. chory stosował 1 dawkę leku do końca fazy indukcji. W analizie zaprezentowano wyekstrahowane i zaprezentowano oddzielnie dla grupy ESK 56 mg oraz ESK 84 mg;
- w badaniach w ramieniu komparatora stosowano PLC w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi: takimi jak duloksetyna, escitalopram, sertralina czy wenlafaksyna. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących wyników dla poszczególnych terapii dane te analizowane były łącznie dla wszystkich tych leków.

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności czterech randomizowanych badań *TRANSFORM-2*, *TRANSFORM-3*, *TRANSFORM-1* oraz *SUSTAIN-1* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.9.

W związku z zastosowaniem odpowiedniej metody randomizacji, podwójnego zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego ze wszystkimi ocenianymi kategoriami we wszystkich ocenianych badaniach określono jako niskie.

Dodatkowo do analizy włączono jednoramienne badanie *SUSTAIN-2*, którego ocenę przeprowadzono na podstawie skali NICE. Badanie oceniono na 7 z 8 możliwych punktów (jeden punkt odjęto za brak stwierdzenia, że chorych włączano do badania kolejno) co świadczy o wysokiej jakości badania. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.9.

Szczegóły oceny badań randomizowanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania TRANSFORM-2 i TRANSFORM-3 wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie <i>TRANSFORM-2</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>TRANSFORM-3</i>	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych przydzielano losowo w stosunku 1: 1 do grup esketamina (ESK) (56 mg lub 84 mg) w aerozolu do nosa lub placebo w aerozolu do nosa w skojarzeniu z nowo rozpoczętym, doustnym lekiem przeciwdepresyjnym. Randomizacja została zrównoważona za pomocą losowo permutowanych bloków i została stratyfikowana według kraju i klasy doustnych leków przeciwdepresyjnych (SNRI lub SSRI).	Niskie ryzyko błędu	Chorych randomizowano (w stosunku 1:1) do grup stosujących donosowo esketaminę + doustny antydepresant (ESK+AD) lub placebo donosowo + doustny antydepresant (PLC+AD). Randomizację przeprowadzono, ze stratyfikacją ze względu na kraje i klasy przyjmowanych doustnych leków antydepresyjnych (SNRI lub SSRI).	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Terapię przydzielano przy pomocy wygenerowanego komputerowo harmonogramu randomizacji.	Niskie ryzyko błędu	Terapię przydzielano przy pomocy wygenerowanego komputerowo harmonogramu randomizacji.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie <i>TRANSFORM-2</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>TRANSFORM-3</i>	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Badacze, personel ośrodka, osoby oceniające wyniki i osoby analizujące dane zostali zaślepieni na przydzielone leczenie. Oba badane leki donosowe (ESK i PLC) były dostarczane w jednorazowych rozpylaczach do nosa o identycznym wyglądzie i opakowaniu. Każde urządzenie zawierało 200 ml roztworu i dostarczyło dwa rozpylenia ESK (całkowita dawka 28 mg na urządzenie) lub PLC. Aby utrzymać zaślepienie, do donosowego PLC dodano środek gorzki, aby zasymulować smak roztworu ESK, wszystkim chorym podano trzy urządzenia na wszystkich sesjach.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacze, personel ośrodka i osoby zaangażowane w projekt badania, wdrażanie, zarządzanie danymi lub analizę statystyczną byli zaślepieni na przydział badanego leczenia. Urządzenia do rozpylania do nosa z PLC i ESK były nie do odróżnienia, aby zasymulować smak esketaminy, do roztworu placebo dodano środek gorzki (benzoesan denatonium).	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Ośrodek i badacze byli zaślepieni na kryteria określające brak odpowiedzi w badaniu. Niezależna, zaślepiena osoba oceniająca przeprowadzała zdalne oceny MADRS, aby ocenić objawy depresji. Badacze i personel ośrodka nie znali przydziału leczenia, dopóki wszyscy chorzy nie zakończyli udziału w badaniu w fazie obserwacji.	Niskie ryzyko błędu	Zaślepienie przydzielonego leczenia zastosowano w celu zmniejszenia potencjalnego błędu systematycznego podczas gromadzenia danych i oceny klinicznych punktów końcowych. Niezależna, zaślepiena osoba oceniająca przeprowadzała zdalne oceny MADRS, aby ocenić objawy depresji.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie <i>TRANSFORM-2</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>TRANSFORM-3</i>	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *TRANSFORM-1* i *SUSTAIN-1* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie <i>TRANSFORM-1</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>SUSTAIN-1</i>	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych randomizowano (w stosunku 1:1:1). Randomizację zrównoważono stosując losowo permutowane bloki i stratyfikowano według kraju i klasy doustnych leków przeciwdepresyjnych (SNRI lub SSRI).	Niskie ryzyko błędu.	Chorzy, którzy osiągnęli stabilną remisję oraz chorzy, którzy osiągnęli stabilną odpowiedź (bez remisji) byli oddzielnie losowo przydzielani w stosunku 1: 1. Randomizacja została zrównoważona przy użyciu losowo permutowanych bloków i stratyfikowana według kraju.	Niskie ryzyko błędu.

Domena	Badanie TRANSFORM-1	Ocena ryzyka błędu	Badanie SUSTAIN-1	Ocena ryzyka błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Terapię przydzielano na podstawie harmonogramu randomizacji wygenerowanego komputerowo	Niskie ryzyko błędu.	Terapię przydzielano zgodnie z harmonogramem randomizacji wygenerowanym komputerowo.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Badanie podwójnie zaślepienie.</p> <p>Badane leki donosowe były dostarczane w jednorazowych rozpylaczach do nosa o identycznym wyglądzie i opakowaniu. Każde urządzenie zawierało 200 µl roztworu i dostarczało 2 rozpylenia ESK (łącznie 28 mg) lub PLC. Aby utrzymać zaślepienie, do roztworu PLC dodano gorzki środek, aby zasymulować smak roztworu ESK, wszystkim chorym podawano tę samą liczbę urządzeń (3 urządzenia) na wszystkich sesjach.</p> <p>Badacze i personel ośrodka nie znali przydziału leczenia, dopóki wszyscy uczestnicy nie zakończyli udziału w badaniu podczas fazy kontrolnej.</p>	Niskie ryzyko błędu.	<p>Badanie podwójnie zaślepienie.</p> <p>ESK i PLC dostarczano w rozpylaczach do nosa, z których każdy zawierał po 200 µl roztworu na urządzenie (tj. 2 rozpylenia). Każde urządzenie zawierało 28 mg chlorowodoru ESK (28 mg zasady ESK) lub PLC. Roztwór placebo zawierał środek gorzki (benzoesan denatonium), aby symulować smak roztworu ESK i utrzymać zaślepienie.</p>	Niskie ryzyko błędu.

Domena	Badanie TRANSFORM-1	Ocena ryzyka błędu	Badanie SUSTAIN-1	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Zaślepienie przydzielonego leczenia zastosowano w celu zmniejszenia potencjalnego błędu systematycznego podczas gromadzenia danych i oceny klinicznych punktów końcowych. Niezależna, zaślepiona osoba oceniająca przeprowadzała zdalne oceny MADRS, aby ocenić objawy depresji.	Niskie ryzyko błędu.	Niezależni, zaślepieni, zdalni oceniający przeprowadzali oceny MADRS przez cały czas trwania badania (tydzień 1., 2. i 4. fazy przesiewowej i obserwacji oraz co tydzień podczas fazy wstępnej, optymalizacji, podtrzymywania i kontynuacji).	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu.

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych

Badanie (publikacja)	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i chorych	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko
<i>TRANSFORM-2</i>							
<i>TRANSFORM-3</i>							
<i>TRANSFORM-1</i>							
<i>SUSTAIN-1</i>							

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**) w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

W obliczeniach dotyczących skuteczności leczenia w miejscach, w których autorzy badania odstępili od obliczeń parametrów OR i RD również odstąpiono od wykonania obliczeń tych parametrów ze względu na zastosowanie przez autorów badania testowania hierarchicznego.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie

leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.11. Ocena skuteczności ESK+AD względem PLC+AD na podstawie badań krótkoterminowych

Produkt leczniczy Spravato® oceniano w 3 krótkoterminowych (trwających 28 dni) badaniach randomizowanych, podwójnie zaślepionych, fazy III u chorych z depresją lekooporną. Badania *TRANSFORM-1* i *TRANSFORM-2* przeprowadzono u dorosłych (18 do <65 r.ż.), z kolei badanie *TRANSFORM-3* u dorosłych ≥65 r.ż. W badaniach stosowano następujące schematy leczenia:

- *TRANSFORM-2*: dawka początkowa wynosiła 56 mg, a następnie utrzymywano dawkę 56 mg lub zwiększono ją do 84 mg, przy czym dawki leku mogły być zmienne. W analizie zaprezentowano wyniki dla grupy ESK w ramach której chorzy stosowali różne dawki tj. 56 mg lub 84 mg;
- *TRANSFORM-3*: dawka początkowa wynosiła 28 mg następnie mogła pozostać ta sama lub zostać zwiększona do 56 mg lub 84 mg, przy czym dawki leku mogły być zmienne. W analizie zaprezentowano wyniki dla grupy ESK w ramach której chorzy stosowali różne dawki tj. 28/56/84 mg;
- *TRANSFORM-1*: dawka początkowa wynosiła 56 mg, następnie utrzymywano dawkę 56 mg lub zwiększono ją do 84 mg, przy czym dawki były stałe, tj. chory stosował 1 dawkę leku do końca fazy indukcji. W analizie zaprezentowano osobno wyniki dla grupy ESK 56 mg oraz ESK 84 mg.

W charakterystyce produktu leczniczego Spravato® po 1. dawce początkowej dopuszcza się zastosowanie esketaminy w dawce 56 lub 84 mg. Dawkę dostosowuje się w oparciu o skuteczność i tolerancję poprzedniej dawki tzn. dawkowanie jest elastyczne. Ze względu na fakt, iż w badaniu *TRANSFORM-2* dozwolona była zmiana dawki w fazie indukcji, badanie to stanowi główne źródło wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie esketaminy, ponieważ schemat i sposób dawkowania jest zgodny z ChPL. Z kolei badanie *TRANSFORM-1* stanowi uzupełnienie analizy ze względu na inny sposób dawkowania, podobnie jak badanie *TRANSFORM-3*, w którym populacja jest zawężona względem populacji wnioskowanej (badanie to stanowi cenne źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie esketaminy u chorych starszych).

3.11.1. Ocena skuteczności ESK na podstawie badania *TRANSFORM-2*

Skuteczność esketaminy została oceniona na podstawie badania *TRANSFORM-2* (publikacja *Popova 2019*). Chorych przydzielono do grup stosujących ESK 56/84 mg + AD i PLC + AD. Chorzy przyjmowali ESK lub PLC w postaci aerozolu do nosa dwa razy w tygodniu oraz nowo rozpoczęty doustny lek przeciwdepresyjny codziennie przez okres 4 tygodni (28 dni). W 4. dobie nieco ponad połowa chorych w ramieniu ESK + AD (54,2%) pozostała przy dawce 56 mg, a u pozostałych chorych (45,8%) dawkę zwiększono do i 84 mg. Dwie trzecie (66,7%) chorych otrzymało dawkę 84 mg pod koniec 4-tygodniowego okresu leczenia.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie następujących punktów końcowych:

pierwszorzędowy punkt końcowy:

- zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS;

kluczowy drugorzędowy punkt końcowy:

- odpowiedź kliniczna (odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej z początkiem od dnia 2., która utrzymywała się do dnia 28. z jednorazowym brakiem odpowiedzi w dniu 8., 15. lub 22., pod warunkiem, że wiązał się z $\geq 25\%$ poprawą);

drugo- i trzeciorzędowe punkty końcowe:

- zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS);
- zmiana wyniku w Kwestionariuszu Zdrowia Chorego (PHQ-9);

pozostałe punkty końcowe:

- częstość odpowiedzi i remisji (odpowiedź definiowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej oraz remisja definiowana jako wynik MADRS ≤ 12);
- zmiana wyniku w Kwestionariuszu Lęku Uogólnionego (GAD-7);
- zmiana wyniku wg skali ogólnego wrażenia klinicznego mierzącej ciężkość obecnych objawów (CGI-S);
- zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia (EQ-5D-5L).

W badaniu zastosowano hierarchiczną strategię testowania. Po uzyskaniu istotnych statystycznie wyników dla głównych punktów końcowych, dodatkowe punkty końcowe testowano według nadanej im wagi, w kolejności od najwyższej wagi do najniższej.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.2.1. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS

W badaniu *TRANSFORM-2* zaobserwowano zmniejszenie średniego całkowitego wyniku punktacji MADRS w 28. tyg. względem wartości początkowej. Zmniejszenie wyniku zaobserwowano w większym stopniu u chorych w grupie leczonej ESK + AD w porównaniu z grupą PLC + AD. Różnica między grupami ESK + AD i PLC + AD pod względem zmiany całkowitego wyniku MADRS była **istotna statystycznie i klinicznie** na korzyść ESK + AD.

Analizy w podgrupach wykazały numeryczną przewagę grupy ESK + AD nad PLC + AD, we wszystkich analizowanych subpopulacjach wyróżnionych na podstawie: wieku, płci, regionu, wyniku punktacji MADRS na początku badania, liczby wcześniejszych niepowodzeń leczenia, upośledzenia funkcjonalnego oraz klasy doustnych leków antydepresyjnych (SNRI i SSRI). Różnicę istotną statystycznie na korzyść ESK + AD raportowano w podgrupie kobiet, chorych w wieku 45-64 lat, chorych z wynikiem punktacji MADRS na początku badania \leq mediany, chorych u których wystąpiły ≥ 3 wcześniejsze niepowodzenia terapii w obecnym epizodzie depresyjnym, chorych o wysokim stopniu niepełnosprawności oraz chorych pochodzących z Ameryki Północnej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS względem wartości wyjściowych

Badanie	OBS	Podgrupa		ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI) [^]	IS
				Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Skala MADRS [pkt]									
TRANSFORM-2 (Popova 2019)	28 dni	Ogółem		-21,4 (12,32) [*]	101 ^{**}	-17,0 (13,88) [*]	100 ^{**}	-4,0 (-7,31; -0,64) ^{^^}	TAK p=0,020 ^{***}
		Mężczyźni		b/d	33	b/d	41	-1,54 (-7,05; 4,10) ^{^^^}	NIE [#]
		Kobiety		b/d	68	b/d	59	-5,51 (-9,62; -1,41) ^{^^^}	TAK [#]
		Wiek [lata]	18-44	b/d	47	b/d	35	-0,39 (-5,64; 4,62) ^{^^^}	NIE [#]
			45-64	b/d	54	b/d	65	-5,38 (-9,74; -1,15) ^{^^^}	TAK [#]
		Wynik punktacji MADRS na początku badania	≤mediany	b/d	61	b/d	49	-5,00 (-9,62; -0,39) ^{^^^}	TAK [#]
			>mediany	b/d	40	b/d	51	-4,10 (-9,23; 0,90) ^{^^^}	NIE [#]
		Liczba wcześniejszych niepowodzeń terapii w obecnym epizodzie depresyjnym	<3	b/d	69	b/d	66	-0,39 (-4,10; 3,59) ^{^^^}	NIE [#]
			≥3	b/d	32	b/d	34	-11,30 (-16,90; -5,64) ^{^^^}	TAK [#]
		Stopień niepełnosprawności funkcjonalnej	umiarkowany (12- 19)	b/d	14	b/d	14	6,03 (-2,82; 15,00) ^{^^^}	NIE [#]
			wyraźny (20-26)	b/d	52	b/d	43	-3,08 (-7,95; 1,79) ^{^^^}	NIE [#]

Badanie	OBS	Podgrupa		ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI) [^]	IS
				Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
			wysoki (27-30)	b/d	31	b/d	37	-10,30 (-16,00; -4,62) ^{^^}	TAK [#]
			Region	Europa	b/d	61	b/d	62	-3,27 (-7,18; 1,28) ^{^^}
		Ameryka Północna		b/d	40	b/d	38	-5,38 (-10,60; -0,13) ^{^^}	TAK [#]
		Klasy doustnych leków antydepresyjnych	SNRI	b/d	70	b/d	69	-3,85 (-7,95; 0,13) ^{^^}	NIE [#]
			SSRI	b/d	31	b/d	31	-3,85 (-9,87; 2,18) ^{^^}	NIE [#]

*całkowity wynik w punktacji MADRS na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK + AD: 37,0 (5,69)/N= 114; w grupie PLC +AD: 37,3 (5,66)/N=109

**łącznie 196 chorych ukończyło fazę podwójnie ślepej próby i przeszło 28-dniową ocenę, pięciu chorych przerwało udział w badaniu, ale zostało poddanych ocenie wyniku MADRS w 28 dniu, w wyniku czego 201 chorych włączono do analizy

***wartość podana w publikacji

[^]w analizie statystycznej wyników badania wykorzystano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (MMRM, ang. *mixed models repeated measures*)

^{^^}błąd standardowy wynosił 1,69

^{^^^}wartość odczytana z wykresu

[#]informacja odczytana z wykresu *forest plot*

W badaniu przedstawiono również wyniki dotyczące zmiany punktacji MADRS względem wartości wyjściowych w dniu 2., 8., 15. oraz 22. Różnice średnich między grupami dla wymienionych punktów odcięcia wskazują na korzyść grupy badanej (jedynie w przypadku zmiany wyniku w 15. dniu względem wartości początkowych różnica między grupami nie była istotna statystycznie).

Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania odpowiedź w grupie ESK + AD była szybsza na początku badania i wzrastała w czasie podczas wielokrotnego podawania.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS w czasie względem wartości wyjściowych

Badanie	OBS	ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)	IS
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Skala MADRS [pkt]							
<i>TRANSFORM-2</i> (Popova 2019)	Dzień 2.	-8,3 (b/d)*	109	-5,0 (b/d)*	102	-3,3 (-5,75; -0,85)	TAK
	Dzień 8.	-7,9 (b/d)*	109	-5,0 (b/d)*	105	-2,9 (-5,17; -0,59)	TAK
	Dzień 15.	-11,0 (b/d)*	107	-9,0 (b/d)*	102	-2,0 (-4,78; 0,82)	NIE
	Dzień 22.	-15,7 (b/d)*	103	-11,9 (b/d)*	104	-3,8 (-6,87; -0,65)	TAK

*wartość odczytana z wykresu

3.11.2.2. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako $\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej na początku fazy indukcji. W badaniu *TRANSFORM-2* wyższy odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w 28. dniu leczenia odnotowano w grupie ESK + AD względem grupy PLC + AD. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Pomimo, iż różnica nie była istotna statystycznie, warto zauważyć, że wartość parametru LSMD w 2. dniu wynosząca -3,3 pkt (różnica istotna klinicznie) świadczy o szybkim działaniu przeciwdepresyjnym esketaminy.

Wczesną odpowiedź (50% redukcję wyniku wg MADRS do 2. dnia) zaobserwowano u 18 (16,5%) ze 109 chorych w grupie ESK + AD w porównaniu z 11 (10,8%) ze 102 chorych w grupie kontrolnej (10,8%).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.

Częstość występowania utrzymującej się odpowiedzi klinicznej u chorych przyjmujących ESK + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie (publikacja)	OBS	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Utrzymująca się odpowiedź kliniczna*							
<i>TRANSFORM-2 (Popova 2019)</i>	28 dni	9 (7,9)	114	5 (4,6)	109	1,79 (0,57; 5,67)**	NIE p=0,321**
Wczesna odpowiedź kliniczna***							
<i>TRANSFORM-2 (Popova 2019)</i>	Dzień 2.	18 (16,5)	114	11 (10,8)	109	b/d	b/d

*odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako $\geq 50\%$ poprawa całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej z początkiem od dnia 2., która utrzymywała się do dnia 28. Dozwolony był jednorazowy brak odpowiedzi w dniu 8., 15. lub 22., pod warunkiem, że wiązał się z $\geq 25\%$ poprawą. Chorych z pominiętymi ocenami lub chorych, którzy przegrali leczenie, nie uznawano za chorych, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna

**wartość podana w publikacji, uogólniony test Cochran-Mantel-Haenszela dla średniej różnicy w punktacji między terapiami, dostosowany do kraju i klasy doustnych leków antydepresyjnych (SNRI lub SSRI)

***wczesną odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako $\geq 50\%$ spadek wyniku MADRS do dnia 2.

3.11.2.3. Skala niepełnosprawności Sheehana (SDS)

W badaniu *TRANSFORM-2* odnotowano numeryczną przewagę grupy badanej nad kontrolną w odniesieniu do średniej zmiany wyniku wg skali niepełnosprawności Sheehana w 28. tyg. względem wartości początkowej. Biorąc pod uwagę brak istotności statystycznej w odniesieniu do pierwszego z drugorzędowych punktów końcowych, nie można było formalnie poddać ocenie kolejnego kluczowego drugorzędowego punktu końcowego.

Wyniki w skali SDS zawierają się w przedziale od 0 do 30, przy czym wyższy wynik wskazuje na większy stopień niepełnosprawności.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS)

Badanie	OBS	ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)**	Wielkość efektu (95% CI)^
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Skala SDS [pkt]							
<i>TRANSFORM-2 (Popova 2019)</i>	28 dni	-13,6 (8,31)*	86	-9,4 (8,43)*	85	-4,0 (-6,28; -0,64)**	0,48 (0,17; 0,78)

*wynik w skali niepełnosprawności Sheehana na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK + AD: 24,0 (4,07)/N= 111; w grupie PLC + AD: 24,2 (4,38)N=104

**błąd standardowy wynosił 1,17

***w analizie statystycznej wyników badania wykorzystano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (MMRM, ang. *mixed models repeated measures*)

^wielkość efektu *d* Cohena. Wielkość efektu – statystyka wskazująca na siłę danego zjawiska. Pozwala ona na ocenę rzeczywistego, praktycznego znaczenia wyniku w przeciwieństwie do wartości *p*, która określa jedynie istotność statystyczną wyniku. Wartości 0,8; 0,5 i 0,2 reprezentują odpowiednio dużą, średnią i małą wielkość efektu [Fritz 2011].

3.11.2.4. Kwestionariusz Zdrowia Chorego (PHQ-9)

W badaniu *TRANSFORM-2* średnia zmiana wyniku względem wartości początkowej do dnia 28. w kwestionariuszu PHQ wskazywała na numeryczną przewagę grupy ESK + AD nad AD + PLC. Jednakże ze względu na brak istotności statystycznej w odniesieniu do pierwszego z drugorzędowych punktów końcowych, nie można było formalnie poddać ocenie zmiany wyniku wg kwestionariusza PHQ-9.

Wynik kwestionariusza PHQ-9 mieści się w przedziale od 0 do 27, przy czym wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie depresji.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu PHQ-9

Badanie	OBS	ESK + AD		AD + PLC		LSMD (95% CI)**	Wielkość efektu (95% CI)^
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Kwestionariusz PHQ-9 [pkt]							
<i>TRANSFORM-2 (Popova 2019)</i>	28 dni	-13,0 (6,42)*	104	-10,2 (7,80)*	100	-2,4 (-4,18; -0,69)**	0,34 (0,06; 0,61)

*wynik w kwestionariuszu PHQ-9 na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK + AD: 20,2 (3,63)/N= 114; w grupie PLC + AD: 20,4 (3,74)/N=109

**błąd standardowy wynosił 0,88

***w analizie statystycznej wyników badania wykorzystano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (MMRM, ang. *mixed models repeated measures*)

^wielkość efektu *d* Cohena. Wielkość efektu – statystyka wskazująca na siłę danego zjawiska. Pozwala ona na ocenę rzeczywistego, praktycznego znaczenia wyniku w przeciwieństwie do wartości *p*, która określa jedynie istotność statystyczną wyniku. Wartości 0,8; 0,5 i 0,2 reprezentują odpowiednio dużą, średnią i małą wielkość efektu [Fritz 2011].

3.11.2.5. Odpowiedź i remisja

W analizach *post hoc* odsetek chorych, u których w danym momencie wystąpiła odpowiedź i remisja w obu grupach leczenia, generalnie wzrastał w czasie podczas fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą. W czasie badania 70 (69,3%) ze 101 chorych w grupie ESK + AD i 52 (52%) ze 100 chorych w grupie PLC + AD wykazało odpowiedź w 28. dniu leczenia. Wynik był istotny statystycznie, NNT = 6. W 28. dniu 53 (52,5%) z 101 i 31 (31,0%) ze 100 chorych w odpowiednich grupach terapeutycznych było w remisji (wynik istotny statystycznie, NNT = 5).

Autorzy publikacji wskazali również, że w badaniu nie zaobserwowano znaczących różnic między chorymi stosującymi jednocześnie benzodiazepiny w porównaniu z chorymi niestosującymi benzodiazepin.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej i remisji u chorych przyjmujących ESK + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie (publikacja)	OBS	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość odpowiedzi*								
<i>TRANSFORM-2 (Popova 2019)</i>	28 dni	70 (69,3)	101	52 (52,0)	100	2,4 (1,30; 4,54)***	6***	TAK
Częstość remisji**								
<i>TRANSFORM-2 (Popova 2019)</i>	28 dni	53 (52,5)	101	31 (31,0)	100	b/d	5***	TAK

*≥50% zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej

**definiowana jako wynik MADRS ≤12

***informacja podana w publikacji

3.11.2.6. Kwestionariusz Lęku Uogólnionego (GAD-7)

W badaniu *TRANSFORM-2* w obu badanych grupach chorych nastąpił spadek średniego wyniku w Kwestionariuszu Lęku Uogólnionego: -7,9 w ramieniu z ESK + AD oraz -6,8 w grupie PLC + AD. Wynik wskazuje na większą korzyść wynikającą ze stosowania terapii ESK +AD.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu GAD-7

Badanie	OBS	ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N	
Kwestionariusz GAD-7 [pkt]						
<i>TRANSFORM-2 (Popova 2019)</i>	28 dni	-7,9 (6,12)*	b/d	-6,8 (5,75)*	b/d	-1,0 (-2,35; 0,28)

*wynik w kwestionariuszu GAD-7 na początku badania: w grupie ESK + AD = 13,2; w grupie PLC + AD = 13,1

3.11.2.7. Skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (CGI-S)

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu analizy kowariancji (ANCOVA) opartego na rangach zmiany od wartości wyjściowej jako zmiennej odpowiedzi i czynnikach ujętych w analizie: sposób leczenia (donosowa ESK + doustny AD, donosowe PLC + doustny AD), kraj i klasa doustnego leku przeciwdepresyjnego (SNRI lub SSRI). Analiza ANCOVA wykazała numeryczną różnicę na korzyść grupy badanej w porównaniu z grupą porównawczą, z ilorazem szans 2,8 (CI 95% = 1,14; 7,68), co sugeruje, że szanse na poprawę wyniku CGI-S w punkcie końcowym dla chorych z ramienia esketaminy były 2,8 razy większe niż dla chorych w grupie kontrolnej.

Mediana zmiany wyników w skali CGI-S uległa poprawie w obu badanych grupach. Mediana zmiany wyniku względem wartości wyjściowych wynosiła -2,0 zarówno w grupie ESK + AD jak i grupie PLC + AD. Skala CGI-S jest skalą 7-stopniową, gdzie wynik 1 oznacza całkowity brak choroby, a wynik 7 oznacza najwyższy stopień choroby.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Zmiana wyniku w skali CGI-S*

Badanie	OBS	ESK + AD		PLC + AD		IS
		Mediana zmiany (Zakres)	N	Mediana zmiany (Zakres)	N	
Skala CGI-S [pkt]						
<i>TRANSFORM-2 (Popova 2019)</i>	28 dni	-2,0 (-5; 1)*	111	-2,0 (-5; 1)**	109	p=0,034***

*zmiana wyniku oceniana metodą LOCF (ang. *last observation carried forward* – ekstrapolacja ostatniej obserwacji)

**wynik CGI-S na początku badania (mediana (zakres)): w grupie ESK + AD: 5,0 (4; 7)/N= 113; w grupie PLC + AD: 5,0 (4; 7)/N=109

***wartość *p* jest wartością opisową, ponieważ ten punkt końcowy nie był częścią podejścia do testowania w celu kontroli błędu typu 1.

3.11.2.8. Kwestionariusz oceny jakości życia (EQ-5D-5L)

W badaniu *TRANSFORM-2* na podstawie średniej zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L, będącego wskaźnikiem stanu zdrowia chorych oraz wyniku EQ-5D-5L VAS zaobserwowano poprawę stanu zdrowia chorych znajdujących się zarówno w grupie stosującej ESK + AD jak i PLC + AD.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Zmiana wyniku w skali EQ 5D-5L

Badanie	OBS	ESK + AD		PLC + AD	
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N
Kwestionariusz EQ-5D-5L [pkt]					
<i>TRANSFORM-2</i> (Popova 2019)	28 dni	0,288 (0,2317)	b/d	0,231 (0,2506)	b/d
EQ-5D-5L VAS [pkt]					
<i>TRANSFORM-2</i> (Popova 2019)	28 dni	29,1 (26,32)	b/d	20,9 (26,60)	b/d

3.11.2. Ocena skuteczności ESK na podstawie badania *TRANSFORM-3*

Skuteczność esketaminy została oceniona na podstawie badania *TRANSFORM-3* (publikacja *Ochs-Ross 2020*). Do badania włączano dorosłych (≥ 65 r.ż.) chorych z nawracającym MDD bez cech psychopatycznych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i brakiem odpowiedzi na ≥ 2 leki przeciwdepresyjne w obecnym epizodzie depresji. W badaniu *TRANSFORM-3* chorych przydzielono do grup stosujących ESK 28/56/84 mg + AD i PLC + AD. Chorzy przyjmowali ESK lub PLC w postaci aerozolu do nosa dwa razy w tygodniu oraz nowo rozpoczęty doustny lek przeciwdepresyjny codziennie przez okres 4 tygodni (28 dni).

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie następujących punktów końcowych:

pierwszorzędowy punkt końcowy:

- zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS;

pozostałe punkty końcowe:

- odpowiedź i remisja (odpowieź definiowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej; remisja definiowana jako wynik MADRS ≤ 12);
- skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (CGI-S);
- zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS);
- zmiana wyniku w Kwestionariuszu Zdrowia Chorego (PHQ-9).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.3.1. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS

W badaniu *TRANSFORM-3* zaobserwowano zmniejszenie średniego całkowitego wyniku punktacji MADRS w 28 dniu względem wartości początkowej. Zmniejszenie wyniku zaobserwowano w większym stopniu u chorych w grupie leczonej ESK + AD w porównaniu z grupą PLC + AD. Wynik wskazuje na większą korzyść wynikającą ze stosowania terapii ESK + AD. Różnica między grupami ESK + AD i PLC + AD pod względem zmiany całkowitego wyniku MADRS nie była statystycznie istotna. Należy podkreślić, że zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania różnica ta była istotna klinicznie. Ponadto autorzy badania

zwrócili uwagę, że przyczyną braku istotności statystycznej mogła być niższa dawka leku dopuszczona w badaniu oraz potrzeba dłuższego czasu leczenia u chorych starszych.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS względem wartości wyjściowych

Badanie	OBS	Podgrupa		ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI) [^]	IS
				Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Skala MADRS [pkt]									
TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)	28 dni	Ogółem*		-10,0 (12,74) ^{***}	63	-6,3 (8,86) ^{***}	60	-3,6 (-7,20; 0,07)	NIE p=0,059 ^{^^}
		Ogółem**		-10,2 (b/d) ^{^^^}	63	-6,2 (b/d) ^{^^^}	60	-4,0 (-7,71; -0,25)	TAK
		Wiek [lata]	65-74	-11,5 (b/d) ^{^^^}	53	-6,6 (b/d) ^{^^^}	53	-4,9 (-8,96; -0,89)	TAK p=0,017 [#]
			≥75	-5,4 (b/d) ^{^^^}	10	-5,0 (b/d) ^{^^^}	7	-0,4 (-10,38; 9,50)	NIE p=0,930 ^{##}
		Wiek zachorowania na depresję [lata]	<55	-10,7 (b/d) ^{^^^}	50	-4,6 (b/d) ^{^^^}	43	-6,1 (-10,33; -1,81)	TAK p=0,006 ^{###}
			≥55	-5,6 (b/d) ^{^^^}	13	-8,7 (b/d) ^{^^^}	17	3,1 (-4,51; 10,80)	NIE p=0,407 [@]
		Etap analizy śródkresowej	1	-9,9 (b/d) ^{^^^}	23	-8,3 (b/d) ^{^^^}	25	-1,6 (-6,85; 3,70)	NIE
			2	-10,5 (b/d) ^{^^^}	40	-4,9 (b/d) ^{^^^}	35	-5,6 (-10,78; -0,32)	TAK

*dane ważone ang. *weighted*

**dane nie poddane ważeniu ang. *unweighted*

***całkowity wynik w punktacji MADRS na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK + AD: 35,5 (5,91)/N= 72; w grupie PLC + AD: 34,8 (6,44)/N=65

[^]test kombinacji ważonej (ang. *weighted combination test*) dla efektu leczenia opiera się na analizach MMRM (ang. *mixed models repeated measures*) ze zmianą od wartości początkowej jako zmienną odpowiedzi i ustalonymi warunkami modelu efektu dla leczenia (ESK/AD, PLC/AD), dnia, regionu, klasy doustnego leku przeciwdepresyjnego (SNRI lub SSRI) leczenia na co dzień oraz wartość bazowa jako zmienna towarzysząca. Ujemna różnica faworyzuje terapię esketaminą

^{^^}wartość podana w publikacji, wartość p jest oparta na statystycznych testach kombinacji ważonej, gdzie z = 1,89

^{^^^}wartość odczytana z wykresu

[#]t = -2,4; df = 127

##t = -0,09; df = 127

###t = -2,8; df = 127

@t = -0,8; df = 127

W badaniu przedstawiono również wyniki dotyczące zmiany punktacji MADRS względem wartości wyjściowych w dniu 8., 15. oraz 22. Autorzy badania wskazali, że odpowiedź w grupie ESK + AD była szybsza na początku badania i wzrastała w czasie podczas wielokrotnego podawania.

W przypadku analizy chorych w subpopulacjach ze względu na wiek (65-75 r.ż. i ≥ 75 r.ż.), początek choroby (<55 r.ż. i ≥ 55 r.ż.) oraz etap analizy śródkresowej (pierwszy bądź drugi) wykazano większą korzyść ze stosowania ESK + AD niż PLC + AD w następujących podgrupach chorych: w wieku 65-75, z początkiem choroby <55 r.ż. oraz ocenianych w drugim etapie analizy śródkresowej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS w czasie względem wartości wyjściowych

Badanie	OBS	Populacja	ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)***
			Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N	
Wiek chorych							
TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)	Dzień 8.	Chorzy 65-75 r.ż.	-6,2 (b/d)*	54	-4,9 (b/d)*	56	-1,3 (b/d)
	Dzień 15.		-7,8 (b/d)*	57	-5,6 (b/d)*	54	-2,2 (b/d)
	Dzień 22.		-9,2 (b/d)*	50	-6,5 (b/d)*	49	-2,7 (b/d)
	Dzień 8.	Chorzy ≥ 75 r.ż.	-2,4 (b/d)*	12	-4,5 (b/d)*	7	2,1 (b/d)
	Dzień 15.		-2,7 (b/d)*	11	-9,4 (b/d)*	8	6,7 (b/d)
	Dzień 22.		-3,0 (b/d)*	10	-11,5 (b/d)*	7	8,5 (b/d)
Wiek zachorowania na depresję							
TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)	Dzień 8.	Chorzy z początkiem depresji <55 r.ż.	-5,0 (b/d)*	51	-3,0 (b/d)*	46	-2,0 (b/d)
	Dzień 15.		-7,0 (b/d)*	52	-4,3 (b/d)*	44	- 2,7 (b/d)
	Dzień 22.		-8,0 (b/d)*	44	-4,6 (b/d)*	40	-3,4 (b/d)
	Dzień 8.	Chorzy z początkiem depresji ≥ 55 r.ż.	-3,4 (b/d)*	15	-7,5 (b/d)*	17	4,1 (b/d)
	Dzień 15.		-3,5 (b/d)*	16	-8,7 (b/d)*	18	5,2 (b/d)

Badanie	OBS	Populacja	ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)***
			Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N	
	Dzień 22.		-4,5 (b/d)*	16	-11,4 (b/d)*	16	6,9 (b/d)
Etap analizy śródkresowej**							
TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)	Dzień 8.	Chorzy w etapie 1	-5,4 (b/d)*	24	-7,2 (b/d)*	26	1,8 (b/d)
	Dzień 15.		-7,5 (b/d)*	24	-7,8 (b/d)*	25	0,3 (b/d)
	Dzień 22.		-6,7 (b/d)*	21	-7,7 (b/d)*	24	1,0 (b/d)
	Dzień 8.	Chorzy w etapie 2	-5,1 (b/d)*	42	-3,0 (b/d)*	37	-2,1 (b/d)
	Dzień 15.		-6,5 (b/d)*	44	-4,7 (b/d)*	37	-1,8 (b/d)
	Dzień 22.		-8,2 (b/d)*	39	-6,8 (b/d)*	32	-1,4 (b/d)
Dane nie poddane ważeniu ang. unweighted							
TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)	Dzień 8.	Ogółem	-5,2 (b/d)*	66	-4,7 (b/d)*	63	-0,5 (b/d)
	Dzień 15.		-6,9 (b/d)*	68	-5,9 (b/d)*	62	-1,0 (b/d)
	Dzień 22.		-8,0 (b/d)*	60	-7,0 (b/d)*	56	-1,0 (b/d)

*wartość odczytana z wykresu

**W analizie pierwotnej zastosowano test kombinacji ważonej z równymi wagami określonymi z góry dla każdego etapu. Jednak w stadium 2 (N = 86) było więcej chorych niż w stadium 1 (N = 51) w związku z tym dane z etapu 2 zostały obniżone (86 chorych w etapie 2 miało taką samą wagę jak 51 chorych w etapie 1)

***obliczenia własne

3.11.3.2. Skala niepełnosprawności Sheehana (SDS)

W badaniu TRANSFORM-3 średnia zmiana wyniku względem wartości początkowej do dnia 28. w zgłaszanej przez chorych skali niepełnosprawności Sheehana wskazywała na numeryczną przewagę grupy ESK + AD porównaniu z grupą PLC + AD. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wyniki w skali SDS zawierają się w przedziale od 0 do 30, przy czym wyższy wynik wskazuje na większy stopień niepełnosprawności.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS)

Badanie	OBS	ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Skala SDS [pkt]							
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	-6,1 (8,35) *	36	-3,8 (5,95) *	37	-2,3 (-5,63; 1,03)**	NIE

*wynik w skali niepełnosprawności Sheehana na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK + AD: 21,8 (b/d) /N=45; w grupie PLC + AD: 22,8 (b/d) /N=44

**obliczenia własne

3.11.3.3. Kwestionariusz Zdrowia Chorego (PHQ-9)

W badaniu *TRANSFORM-3* zmiana wyniku względem wartości początkowej do dnia 28. w kwestionariuszu PHQ-9 wskazywała na istotną statystycznie wyższą przewagę grupy ESK + AD w porównaniu z grupą PLC + AD.

Wynik kwestionariusza PHQ-9 mieści się w przedziale od 0 do 27, przy czym wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie depresji.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 20.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu PHQ-9

Badanie	OBS	ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Kwestionariusz PHQ-9 [pkt]							
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	4. tyg.	-6,0 (7,17)	64	-3,3 (7,09)	64	-2,7 (-5,17; -0,23)**	TAK

*wynik w kwestionariuszu PHQ na początku badania (średnia (SD)): ESK + AD: 17,7 (b/d) /N=72; PLC + AD: 17,2 (b/d) /N=65

**obliczenia własne

3.11.3.4. Odpowiedź i remisja

W badaniu *TRANSFORM-3* 27,0% chorych w grupie ESK + AD i 13,3% chorych w grupie PLC + AD wykazało odpowiedź w 28. dniu leczenia. Wynik był istotny statystycznie, NNT=8. W 28. dniu 17,5% i 6,7% kolejno w grupie ESK + AD i PLC + AD było w remisji. Wynik był istotny statystycznie, NNT = 10.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej i remisji u chorych przyjmujących ESK + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie (publikacja)	OBS	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość odpowiedzi*								
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	17 (27,0)	63	8 (13,3)	60	b/d	8	TAK
Częstość remisji**								
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	11 (17,5)	63	4 (6,7)	60	b/d	10	TAK

* $\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej

**definiowana jako wynik MADRS ≤ 12

3.11.3.5. Skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (CGI-S)

3.11.3.5.1. Mediana zmiany wyniku

Mediana wyników w skali CGI-S uległa poprawie w obu badanych grupach. Mediana zmiany wyniku względem wartości wyjściowych wynosiła -1,0 w grupie ESK + AD i 0 w grupie PLC + AD. Wynik ten nie był istotny statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.

Zmiana wyniku w skali CGI-S

Badanie	OBS	ESK + AD		PLC + AD		MD (0,95% CI)	IS
		Mediana zmiany (Zakres)	N	Mediana zmiany (Zakres)	N		
Skala CGI-S [pkt]							
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	-1,0 (-4; 1)*	71	0 (-4; 3)*	65	-1,0 (n/o; n/d)**	NIE

*wynik CGI-S na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK + AD: 5,1 (0,76)/N= 72; w grupie PLC + AD: 4,8 (0,80)/N=65

**obliczenia własne

3.11.3.5.2. Częstość poprawy wyniku CGI-S

W badaniu *TRANSFORM-3* w populacji ogółem iloraz szans wynoszący 5,3 (1,85; 15,85) wykazuje, że poprawa wyniku CGI-S u chorych leczonych ESK + AD była 5,3 razy większa niż u chorych leczonych PLC + AD.

U chorych z normalnym/granicznym/łagodnym stopniem nasilenia niepełnosprawności poprawę wyniku CGI-S odnotowano u 39,4% chorych w grupie ESK + AD i 13,8% chorych w grupie PLC + AD. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. W podgrupie chorych z umiarkowanym, wyraźnym i ciężkim/najwyższym stopniem niepełnosprawności różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Częstość poprawy CGI-S na podstawie stopnia niepełnosprawności funkcjonalnej##

Badanie (publikacja)	OBS	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)^^^	RD (95% CI)^^^	IS^^ ^
		n (%)	N	n (%)	N			
Ogółem								
<i>TRANSFORM-3</i> (Ochs-Ross 2020)	28 dni	b/d	71	b/d	65	5,3 (1,85; 15,85)#	n/o	b/d
Normalny/graniczny/łagodny stopień nasilenia niepełnosprawności*								
<i>TRANSFORM-</i> (Ochs-Ross 2020)	28 dni	28 (39,4)^	71	9 (13,8)^	65	4,05 (1,73; 9,48)	0,26 (0,11; 0,40)	TAK
Umiarkowany stopień nasilenia niepełnosprawności**								
<i>TRANSFORM-</i> (Ochs-Ross 2020)	28 dni	16 (22,5)^	71	23 (35,4)^	65	0,53 (0,25; 1,13)	-0,13 (-0,28; 0,02)	NIE
Wyraźny stopień nasilenia niepełnosprawności***								
<i>TRANSFORM-3</i> (Ochs-Ross 2020)	28 dni	19 (26,8)^	71	23 (35,4)^	65	0,67 (0,32; 1,39)	-0,09 (-0,24; 0,07)	NIE
Ciężki/najwyższy^ stopień nasilenia niepełnosprawności								
<i>TRANSFORM-3</i> (Ochs-Ross 2020)	28 dni	8 (11,3)^	71	10 (15,4)^	65	0,70 (0,26; 1,89)	-0,04 (-0,16; 0,07)	NIE

*wartości początkowe ESK + AD: 2,7%/N=72; PLC + AD: 3,1%/N=65

** wartości początkowe ESK + AD: 13,9%/N=72; PLC + AD: 30,8%/N=65

*** wartości początkowe ESK + AD: 54,2%/N=72; PLC + AD: 44,6%/N=65

^ wartości początkowe ESK + AD: 29,2%/N=72; PLC + AD: 21,5%/N=65

^^obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

^^^obliczenia własne

#wartość podana w publikacji

##stopnie nasilenia niepełnosprawności w zależności od wyniku w skali CGI-S:

normalny/graniczny/łagodny: 1-3 pkt; umiarkowany: 4 pkt; wyraźny: 5 pkt; ciężki/najwyższy: 6-7 pkt.

3.11.3. Ocena skuteczności ESK na podstawie badania **TRANSFORM-1**

Skuteczności esketaminy została oceniona na podstawie badania krótkoterminowego (28 dni) *TRANSFORM-1* (publikacja *Fedgchin 2019*). Do badania włączano dorosłych (18-64 r.ż.) chorych z nawracającym MDD (zgodnie z DSM-5) lub z pojedynczym epizodem MDD (≥ 2 lata), bez cech psychotycznych, potwierdzone za pomocą kwestionariusza MINI (ang. *Mini International Neuropsychiatric Interview*), o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i brakiem odpowiedzi na ≥ 2 leki przeciwdepresyjne w obecnym epizodzie depresji.

W badaniu *TRANSFORM-1* chorych przydzielono do grup stosujących ESK + AD w dawce 56 mg, 84 mg i do grupy PLC (placebo) + AD. Chorzy przyjmowali ESK lub PLC w postaci aerozolu do nosa dwa razy w tygodniu oraz nowo rozpoczęty doustny lek przeciwdepresyjny codziennie przez okres 4 tygodni (28 dni).

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie następujących punktów końcowych:

pierwszorzędowy punkt końcowy:

- zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS;

kluczowy drugorzędowy punkt końcowy:

- odpowiedź kliniczna (odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej z początkiem od dnia 2., która utrzymywała się do dnia 28. z jednorazowym brakiem odpowiedzi w dniu 8., 15. lub 22., pod warunkiem, że wiązał się z $\geq 25\%$ poprawą);

drugo- i trzeciorzędowe punkty końcowe:

- zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS)
- zmiana wyniku w Kwestionariuszu Zdrowia Chorego (PHQ-9);

pozostałe punkty końcowe:

- częstość odpowiedzi i remisji (odpowiedź definiowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej oraz remisja definiowana jako wynik MADRS ≤ 12);

- zmiana wyniku w Kwestionariuszu Lęku Uogólnionego (GAD-7);
- skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (CGI-S)
- zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia (EQ 5D-5L).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.3.1. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS

W badaniu *TRANSFORM-1* zaobserwowano zmniejszenie średniego całkowitego wyniku punktacji MADRS po 28. tygodniach względem wartości początkowej. Zmniejszenie wyniku zaobserwowano w większym stopniu u chorych w grupach leczonych ESK + AD w porównaniu z grupą PLC + AD. Różnica między grupami ESK 84 mg + AD a PLC + AD pod względem zmiany całkowitej punktacji MADRS nie była statystycznie istotna nie mniej jednak zmiana ta uznawana jest za **istotną klinicznie**.

Analizy w podgrupach dotyczące pierwszorzędownego punktu końcowego wskazują na wyższą korzyść ze stosowania ESK + AD (zarówno ESK 56 mg jak i 84 mg) względem grupy PLC + AD, w podgrupach dotyczących: wieku, płci, regionu, wyniku punktacji MADRS na początku badania, liczby wcześniejszych niepowodzeń leczenia, upośledzenia funkcjonalnego oraz klasy doustnych leków antydepresyjnych (SNRI i SSRI). Istotne statystycznie różnice na korzyść grupy badanej (ESK 54 mg) odnotowano u chorych: po 1 lub 2 wcześniejszych niepowodzeniach terapii w obecnym epizodzie depresyjnym oraz wyraźnym stopniu niepełnosprawności funkcjonalnej. W przypadku grupy ESK 84 mg różnicę istotną statystycznie uzyskano jedynie dla podgrupy po 1 lub 2 wcześniejszych niepowodzeniach terapii w obecnym epizodzie depresyjnym.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS względem wartości wyjściowych

Badanie	OBS	Podgrupa		ESK 56 mg + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)**	IS
				Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)	28 dni	Ogółem		-19,0 (13,86)*	111	-14,8 (15,07)*	108	-4,1 (-7,67; -0,49)	NIE***
		Mężczyźni		b/d	33	b/d	29	-4,65 (-11,50; 2,17)^	NIE
		Kobiety		b/d	78	b/d	79	-3,93 (-7,95; 0,31)^	NIE
		Wiek [lata]	<45	b/d	45	b/d	42	-5,58 (-11,20; 0,00)^	NIE
			≥45	b/d	66	b/d	66	-2,89 (-7,54; 1,76)^	NIE
		Wynik punktacji MADRS na początku badania	≤mediany	b/d	55	b/d	56	-4,13 (-9,09; 1,03)^	NIE
			>mediany	b/d	56	b/d	52	-3,72 (-8,78; 1,34)^	NIE
		Liczba wcześniejszych niepowodzeń terapii w obecnym epizodzie depresyjnym	1 lub 2	b/d	78	b/d	63	-4,96 (-9,50; -0,62)^	TAK
			≥3	b/d	31	b/d	45	-1,34 (-7,54; 4,65)^	NIE
		Stopień niepełnosprawności funkcjonalnej	umiarkowany (12-19)	b/d	10	b/d	11	-1,14 (-12,50; 10,20)^	NIE
			wyraźny (20-26)	b/d	63	b/d	58	-4,86 (-9,61; -0,21)^	TAK
			wysoki (27-30)	b/d	30	b/d	31	-3,51 (-10,30; 3,20)^	NIE

Badanie	OBS	Podgrupa	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)**	IS	
			Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N			
		Rasa	czarna	b/d	7	b/d	4	-0,93 (-17,6; 15,7)^	NIE
			biała	b/d	88	b/d	82	-3,72 (-7,95; 0,31)^	NIE
			inna	b/d	16	b/d	22	-6,30 (-15,30; 2,27)^	NIE
		Klasy doustnych leków antydepresyjnych stosowanych w skojarzeniu z ESK	SNRI	b/d	63	b/d	61	-3,20 (-7,95; 1,24)^	NIE
			SSRI	b/d	48	b/d	47	-4,96 (-10,50; 0,41)^	NIE

*wynik całkowitej punktacji MADRS na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK 56 mg + AD: 37,4 (4,76)/N=115; w grupie PLC + AD: 37,5 (6,16)/N=113

**w analizie statystycznej wyników badania wykorzystano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (MMRM, ang. *mixed models repeated measures*)

*** p=0,027 – wynik podany w publikacji; Dawka ESK 56 mg nie mogła zostać formalnie oceniona, a wartość p testu dwustronnego dla tej dawki leku została uznana za wartość nominalną

^wartość odczytana z wykresu

Tabela 25.

Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS względem wartości wyjściowych

Badanie	OBS	Podgrupa	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)	IS
			Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)	28 dni	Ogółem	-18,8 (14,12)*	98	-14,8 (15,07)*	108	-3,2 (-6,88; 0,45)	NIE p=0,088***
		Mężczyźni	b/d	29	b/d	29	-2,48 (-9,40; 4,44)^	NIE
		Kobiety	b/d	69	b/d	79	-4,24 (-8,47; 0,00)^	NIE

Badanie	OBS	Podgrupa		ESK 84 mg + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)	IS
				Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
		Wiek [lata]	<45	b/d	41	b/d	42	-4,03 (-9,61; 1,96)^	NIE
			≥45	b/d	57	b/d	66	-3,41 (-8,26; 1,34)^	NIE
		Wynik punktacji MADRS na początku badania	≤mediany	b/d	45	b/d	56	-4,44 (-9,61; 0,72)^	NIE
			>mediany	b/d	53	b/d	52	-2,53 (-7,85; 2,58)^	NIE
		Liczba wcześniejszych niepowodzeń terapii w obecnym epizodzie depresyjnym	1 lub 2	b/d	48	b/d	63	-5,58 (-10,5; -0,52)^	TAK
			≥3	b/d	50	b/d	45	-1,76 (-7,02; 3,72)^	NIE
		Stopień niepełnosprawności funkcjonalnej	umiarkowany (12-19)	b/d	9	b/d	11	-4,60 (-16,5; 7,23)^	NIE
			wyraźny (20-26)	b/d	41	b/d	58	-4,55 (-10,00; 0,72)^	NIE
			wysoki (27-30)	b/d	41	b/d	31	-3,20 (-9,61; 2,89)^	NIE
		Rasa	czarna	b/d	7	b/d	4	-1,14 (-17,80; 15,50)^	NIE
			biała	b/d	71	b/d	82	-3,20 (-7,54; 1,14)^	NIE
			inna	b/d	20	b/d	22	-5,68 (-14,00; 2,48)^	NIE
			SNRI	b/d	59	b/d	61	-3,62 (-8,57; 1,03)^	NIE

Badanie	OBS	Podgrupa		ESK 84 mg + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)	IS
				Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
		Klasy doustnych leków antydepresyjnych	SSRI	b/d	39	b/d	47	-3,31 (-9,09; 2,38) [^]	NIE

*wynik całkowitej punktacji MADRS na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK 84 mg + AD: 37,8 (5,58)/N=114; w grupie PLC + AD: 37,5 (6,16)/N=113

**w analizie statystycznej wyników badania wykorzystano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (MMRM, ang. *mixed models repeated measures*)

***wynik podany w publikacji dla testu dwustronnego

[^]wartość odczytana z wykresu

W badaniu przedstawiono również wyniki dotyczące zmiany punktacji MADRS względem wartości wyjściowych w dniu 2., 8., 15. oraz 22. W 2. dniu obserwacji odnotowano niższą średnią zmianę wyniku w grupie ESK+AD vs PLC+AD, co świadczy na korzyść interwencji badanej. Dla pozostałych punktów czasowych również wskazano przewagę grupy badanej, która wzrastała w czasie podczas wielokrotnego podawania.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS w czasie względem wartości wyjściowych

Badanie	OBS	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		LSMD (SE)	IS
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	Dzień 2.	-9,4 (b/d)*	105	-6,4 (b/d)*	101	-3,3 (1,29)	b/d
	Dzień 8.	-8,6 (b/d)*	114	-5,6 (b/d)*	111	-3,0 (1,24)	b/d
	Dzień 15.	-12,5 (b/d)*	110	-8,7 (b/d)*	106	-3,8 (1,45)	b/d
	Dzień 22.	-16,1 (b/d)*	107	-11,1 (b/d)*	105	-5,0 (1,61)	b/d
	Dzień 28.	-18,8 (b/d)*	111	-14,8 (b/d)*	108	-4,0 (1,81)	NIE

*wartość odczytana z wykresu

Tabela 27.
Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS w czasie względem wartości wyjściowych

Badanie	OBS	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		LSMD (SE)	IS
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	Dzień 2.	-8,6 (b/d)*	104	-6,4 (b/d)*	101	-2,2 (1,29)	b/d
	Dzień 8.	-8,3 (b/d)*	107	-5,6 (b/d)*	111	-2,7 (1,26)	b/d
	Dzień 15.	-12,3 (b/d)*	99	-8,7 (b/d)*	106	-3,6 (1,48)	b/d
	Dzień 22.	-14,8 (b/d)*	96	-11,1 (b/d)*	105	-3,7 (1,65)	b/d
	Dzień 28.	-18,4 (b/d)*	98	-14,8 (b/d)*	108	-3,6 (1,86)	b/d

*wartość odczytana z wykresu

3.11.3.2. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako $\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej fazy indukcji. W badaniu *TRANSFORM-1* wyższy odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w 28. dniu leczenia

odnotowano w grupie ESK + AD względem grupy PLC + AD. Różnica między grupami była istotna statystycznie (zarówno dla ESK 56 mg jak i 84 mg).

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 28.

Częstość występowania utrzymującej się odpowiedzi klinicznej u chorych przyjmujących ESK 56 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie (publikacja)	OBS	ESK 56 mg+ AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Utrzymująca się odpowiedź kliniczna*									
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	12 (10,4)	115	2 (1,8)	113	6,47 (1,38; 60,45)	0,09 (0,03; 0,15)**	12 (7; 34)	TAK

*odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako $\geq 50\%$ poprawa całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej z początkiem od dnia 2., która utrzymywała się do dnia 28. Dozwolony był jednorazowy brak odpowiedzi w dniu 8., 15. lub 22., pod warunkiem, że wiązał się z $\geq 25\%$ poprawą. Chorych z pominiętymi ocenami lub chorych, którzy przzerwali leczenie, nie uznawano za chorych, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna

**wartość obliczona samodzielnie

Tabela 29.

Częstość występowania utrzymującej się odpowiedzi klinicznej u chorych przyjmujących ESK 84 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie (publikacja)	OBS	ESK 84 mg+ AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Utrzymująca się odpowiedź kliniczna*									
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	10 (8,8)	114	2 (1,8)	113	5,34 (1,09; 50,91)	0,07 (0,01; 0,13)**	15 (8; 100)	TAK

*odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako $\geq 50\%$ poprawa całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej z początkiem od dnia 2., która utrzymywała się do dnia 28. Dozwolony był jednorazowy brak odpowiedzi w dniu 8., 15. lub 22., pod warunkiem, że wiązał się z $\geq 25\%$ poprawą. Chorych z pominiętymi ocenami lub chorych, którzy przzerwali leczenie, nie uznawano za chorych, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna

**wartość obliczona samodzielnie

3.11.3.3. Skala niepełnosprawności Sheehana (SDS)

W badaniu *TRANSFORM-1* odnotowano numeryczną przewagę grupy badanej nad kontrolną w odniesieniu do średniej zmiany wyniku wg skali niepełnosprawności Sheehana w 28. dniu względem wartości początkowej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (zarówno dla ESK 56 mg jak i 84 mg).

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 30.

Zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS) u chorych przyjmujących ESK 56 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie	OBS	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)***	IS
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Skala SDS [pkt]							
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	-11,0 (9,32)*	88	-8,4 (9,70)*	90	-2,5 (-5,25; 0,20)**	NIE

*wynik w skali niepełnosprawności Sheehana na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK + AD: 24,0 (4,12)/N=108; w grupie PLC + AD: 24,4 (3,86)/N=105

**wartość podana w publikacji

***w analizie statystycznej wyników badania wykorzystano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (MMRM, ang. *mixed models repeated measures*)

Tabela 31.

Zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS) u chorych przyjmujących ESK 84 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie	OBS	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)***	IS
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Skala SDS [pkt]							
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	-11,1 (10,04)*	87	-8,4 (9,70)*	90	-2,2 (-4,91; 0,53)**	NIE

*wynik w skali niepełnosprawności Sheehana na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK + AD: 24,7 (4,58)/N=107; w grupie PLC + AD: 24,4 (3,86)/N=105

**wartość podana w publikacji

***w analizie statystycznej wyników badania wykorzystano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (MMRM, ang. *mixed models repeated measures*)

3.11.3.4. Kwestionariusz Zdrowia Chorego (PHQ-9)

W badaniu *TRANSFORM-1* średnia zmiana wyniku względem wartości początkowej do dnia 28. w kwestionariuszu PHQ-9 wskazywała na korzyść grup ESK + AD w porównaniu z grupą PLC + AD. Wynik kwestionariusza PHQ-9 mieści się w przedziale od 0 do 27, przy czym wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie depresji. Różnica między grupami była istotna statystycznie (zarówno dla ESK 56 mg jak i 84 mg).

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 32.

Zmiana wyniku w kwestionariuszu PHQ-9 u chorych przyjmujących ESK 56 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie	OBS	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI) ^{***}	IS
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Kwestionariusz PHQ-9 [pkt]							
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	4. tyg.	-11,0 (8,07)*	110	-9,1 (8,35)*	108	-2,3 (-4,34; -0,31)**	TAK

*wynik w kwestionariuszu PHQ-9 na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK + AD: 20,3 (4,11)/N=115; w grupie PLC + AD: 20,8 (3,69)/N=113

**wartość podana w publikacji

***w analizie statystycznej wyników badania wykorzystano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (MMRM, ang. *mixed models repeated measures*)

Tabela 33.

Zmiana wyniku w kwestionariuszu PHQ-9 u chorych przyjmujących ESK 84 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie	OBS	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI) ^{***}	IS
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Kwestionariusz PHQ-9 [pkt]							
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	4. tyg.	-11,7 (7,74)*	99	-9,1 (8,35)*	108	-2,2 (-4,26; -0,20)**	TAK

*wynik w kwestionariuszu PHQ-9 na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK + AD: 20,7 (3,58)/N=114; w grupie PLC + AD: 20,8 (3,69)/N=113

**wartość podana w publikacji

***w analizie statystycznej wyników badania wykorzystano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (MMRM, ang. *mixed models repeated measures*)

3.11.3.5. Odpowiedź i remisja

Odsetek chorych, u których w danym momencie wystąpiła odpowiedź i remisja we wszystkich trzech grupach, generalnie wzrastał w czasie podwójnie zaślepionej fazy leczenia. 54,1%, 53,1% i 38,9% chorych w grupach otrzymujących odpowiednio ESK 56 mg + AD, ESK 84 mg + AD i PLC + AD wykazało odpowiedź w 28. dniu leczenia. Różnica między grupami ESK 56 mg + AD vs PLC + AD oraz ESK 84 mg vs PLC + AD była istotna statystycznie.

Z kolei 36,0%, 38,8% i 30,6% chorych w grupach ESK 56 mg + AD, ESK + AD oraz PLC + AD było w remisji w 28. dniu leczenia. Różnica między grupami ESK 56 mg + AD vs PLC + AD oraz ESK 84 mg vs PLC + AD była istotna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej i remisji u chorych przyjmujących ESK 56 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie (publikacja)	OBS	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość odpowiedzi*								
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	55 (54,1)***	101	42 (38,9)***	108	b/d	7	TAK
Częstość remisji**								
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	36 (36,0)***	101	33 (30,6)***	108	b/d	18	TAK

*≥50% zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej

**definiowana jako wynik MADRS ≤12

***obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji

Tabela 35.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej i remisji u chorych przyjmujących ESK 84 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie (publikacja)	OBS	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość odpowiedzi*								
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	55 (53,1)***	104	42 (38,9)***	108	b/d	7	TAK
Częstość remisji*								
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	40 (38,8)***	104	33 (30,6)***	108	b/d	12	TAK

*≥50% zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej

**definiowana jako wynik MADRS ≤12

***obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji

3.11.1.6. Kwestionariusz Lęku Uogólnionego (GAD-7)

W badaniu *TRANSFORM-1* w obu badanych grupach chorych nastąpił spadek średniego wyniku w Kwestionariuszu Lęku Uogólnionego odpowiednio o: -7,4 w ramieniu z ESK 56 mg + AD, -7,7 w ramieniu ESK 84 mg + AD oraz -6,0 w grupie PLC + AD. Co świadczy o wyższej skuteczności grupy badanej względem grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie (zarówno dla ESK 56 mg jak i 84 mg).

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 36.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu GAD-7 u chorych przyjmujących ESK 56 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie	OBS	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)	IS
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Kwestionariusz GAD-7 [pkt]							
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	-7,4 (5,94)*	b/d	-6,0 (6,01)*	b/d	-1,5 (-2,84; -0,20)	TAK

*wynik w kwestionariuszu GAD-7 na początku badania (średnia): w grupie ESK + AD =13,2; w grupie PLC + AD = 13,2

Tabela 37.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu GAD-7 u chorych przyjmujących ESK 84 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie	OBS	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)	IS
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Kwestionariusz GAD-7 [pkt]							
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	-7,7 (5,72)*	b/d	-6,0 (6,01)**	b/d	-1,4 (-2,77; -0,12)	TAK

*wynik w kwestionariuszu GAD-7 na początku badania (średnia): w grupie ESK + AD =13,4; w grupie PLC + AD = 13,2

3.11.1.7. Skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (CGI-S)

Mediana zmiany wyników w skali CGI-S uległa poprawie we wszystkich 3 grupach badanych. Mediana zmiany wyniku względem wartości wyjściowej wynosiła -2,0 w obu grupach chorych stosujących ESK + AD, natomiast w grupie chorych stosujących PLC + AD mediana zmiany wyniku względem wartości wyjściowej wynosiła -1,0.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 38.

Zmiana wyniku w skali CGI-S u chorych przyjmujących ESK 56 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie	OBS	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		IS
		Mediana zmiany (Zakres)	N	Mediana zmiany (Zakres)	N	
Skala CGI-S [pkt]						
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	-2,0 (-5; 1)	b/d	-1,0 (-6; 3)	b/d	b/d*

*szansa na uzyskanie wyniku wskazującego na ciężkie nasilenie objawów choroby w skali CGI-S w dniu 28. była 3,2 razy większa w grupie stosującej ESK + AD niż w grupie kontrolnej

Tabela 39.

Zmiana wyniku w skali CGI-S u chorych przyjmujących ESK 84 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie	OBS	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		IS
		Mediana zmiany (Zakres)	N	Mediana zmiany (Zakres)	N	
Skala CGI-S [pkt]						
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	-2,0 (-5; 1)	b/d	-1,0 (-6; 3)	b/d	b/d*

*szansa na uzyskanie wyniku wskazującego na ciężkie nasilenie objawów choroby w skali CGI-S w dniu 28. była 2,5 razy większa w grupie stosującej ESK + AD niż w grupie kontrolnej

3.11.1.8. Kwestionariusz oceny jakości życia (EQ-5D-5L)

W badaniu *TRANSFORM-1* na podstawie średniej zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L oraz wyniku EQ-5D-5L VAS zaobserwowano poprawę stanu zdrowia chorych znajdujących się zarówno w grupie stosującej ESK + AD (dla obu dawek ESK) jak i PLC + AD.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 40.

Zmiana wyniku w skali EQ-5D-5L u chorych przyjmujących ESK 56 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie	OBS	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		MD* (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Kwestionariusz EQ-5D-5L [pkt]							
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	0,224 (0,2481)	b/d	0,181 (0,2495)	b/d	0,043 (b/d)	b/d
EQ-5D-5L VAS [pkt]							
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	20,9 (25,04)	b/d	14,9 (27,15)	b/d	6,0 (b/d)	b/d

*różnica średnich obliczona samodzielnie

Tabela 41.
Zmiana wyniku w skali EQ-5D-5L u chorych przyjmujących ESK 84 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD

Badanie	OBS	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		MD* (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Kwestionariusz EQ-5D-5L [pkt]							
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	0,243 (0,2395)	b/d	0,181 (0,2495)	b/d	0,062 (b/d)	b/d
EQ-5D-5L VAS [pkt]							
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	19,1 (26,86)	b/d	14,9 (27,15)	b/d	4,2 (b/d)	b/d

3.11.1.9. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS dla połączonych dawek ESK

W badaniu *TRANSFORM-1* przeprowadzono analizę *post-hoc* zmiany całkowitego wyniku MADRS w 28. dniu leczenia dla połączonych dawek esketaminy (56/84 mg).

Całkowity wynik MADRS mieści się w zakresie od 0 do 60, przy czym wyższy wynik wskazuje na cięższy stan chorego. Ujemna zmiana wyniku wskazuje na poprawę stanu chorych, wyższa zmiana ujemna w grupie ESK + AD w porównaniu z grupą PLC + AD, przemawia na korzyść terapii esketaminą. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Zmiana całkowitego wyniku MADRS dla połączonych dawek esketaminy

Badanie	OBS	ESK 56/84 mg + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)	IS
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Skala MADRS [pkt]							
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	-18,9 (13,95)*	209	-14,8 (15,07)*	108	-3,8 (-6,92; -0,70)	TAK

**wynik w punktacji MADRS na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK + AD: 37,6 (5,18)/N=229; w grupie PLC + AD: 37,5 (6,16)/N=113

3.11.1.10. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS dla połączonych dawek ESK (chorzy poddani analizie okresowej oraz chorzy włączeni do badania po przeprowadzeniu analizy okresowej)

W badaniu *TRANSFORM-1* przedstawiono wyniki dotyczące zmiany całkowitego wyniku MADRS z wyróżnieniem wyników dla chorych włączonych do etapu analizy okresowej oraz chorych włączonych po przeprowadzeniu tej analizy w fazie trwania podwójnie zaślepionej części badania.

Średnia zmiana wyniku w 28. dniu świadczy o przewadze grupy ESK + AD nad PLC + AD (zarówno w przypadku ESK w dawce 56 mg jak i ESK w dawce 54 mg) – analiza obejmująca chorych włączonych do analizy okresowej. Zbieżne wnioski uzyskano dla chorych włączonych po analizie okresowej. Wyniki nie były korygowane w przypadku wielokrotnych porównań ani nie dotyczyły ponownego oszacowania wielkości próby. Ujemna zmiana wyniku wskazuje na poprawę stanu zdrowia chorych.

Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 43.

Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS dla połączonych dawek ESK (chorzy poddani analizie okresowej oraz chorzy włączeni do badania po przeprowadzeniu analizy okresowej)

Badanie	OBS	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		LSMD (SE)	IS
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Chorzy włączeni do analizy okresowej							
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	Dzień 2.	-10,1 (b/d)*	29	-7,64 (b/d)*	33	b/d	b/d
	Dzień 8.	-8,59 (b/d)*	36	-6,0 (b/d)*	41	b/d	b/d
	Dzień 15.	-11,6 (b/d)*	34	-9,79 (b/d)*	38	b/d	b/d
	Dzień 22.	-17,5 (b/d)*	33	-11,9 (b/d)*	38	b/d	b/d
	Dzień 28.	-21,4 (b/d)*	34	-17,9 (b/d)*	38	-3,6 (3,13)**	b/d
Chorzy włączeni do badania po analizie okresowej							
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	Dzień 2.	-10,1 (b/d)*	76	-6,85 (b/d)*	68	b/d	b/d
	Dzień 8.	-9,6 (b/d)*	78	-6,52 (b/d)*	70	b/d	b/d

Badanie	OBS	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		LSMD (SE)	IS
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
	Dzień 15.	-13,5 (b/d)*	76	-8,94 (b/d)*	68	b/d	b/d
	Dzień 22.	-15,9 (b/d)*	74	-11,3 (b/d)*	67	b/d	b/d
	Dzień 28.	-17,9 (b/d)*	77	-13,6 (b/d)*	70	-4,5 (2, 21)***	b/d

*wartość odczytana z wykresu

Tabela 44.

Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS dla połączonych dawek ESK (chorzy poddani analizie okresowej oraz chorzy włączeni do badania po przeprowadzeniu analizy okresowej)

Badanie	OBS	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		LSMD (SE)	IS
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Chorzy włączeni do analizy okresowej							
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	Dzień 2.	-9,36 (b/d)*	36	-7,64 (b/d)*	33	b/d	b/d
	Dzień 8.	-7,57 (b/d)*	38	-6,0 (b/d)*	41	b/d	b/d
	Dzień 15.	-11,1 (b/d)*	35	-9,79 (b/d)*	38	b/d	b/d
	Dzień 22.	-13,9 (b/d)*	34	-11,9 (b/d)*	38	b/d	b/d
	Dzień 28.	-18,1 (b/d)*	35	-17,9 (b/d)*	38	0,0 (3,08)**	b/d
Chorzy włączeni do badania po analizie okresowej							
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	Dzień 2.	-9,53 (b/d)*	68	-6,85 (b/d)*	68	b/d	b/d
	Dzień 8.	-9,99 (b/d)*	69	-6,52 (b/d)*	70	b/d	b/d
	Dzień 15.	-13,9 (b/d)*	64	-8,94 (b/d)*	68	b/d	b/d
	Dzień 22.	-15,9 (b/d)*	62	-11,3 (b/d)*	67	b/d	b/d
	Dzień 28.	-19,2 (b/d)*	63	-13,6 (b/d)*	70	-5,6 (2,31)***	b/d

*wartość odczytana z wykresu

3.12. Ocena skuteczności ESK+AD względem PLC+AD na podstawie badań długoterminowych

3.12.1. Ocena skuteczności ESK na podstawie badania SUSTAIN-1

Skuteczność esketaminy została oceniona na podstawie badania długoterminowego SUSTAIN-1 (publikacja *Daly 2019*). Badanie SUSTAIN-1 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych badanie, którego celem było zapobieganie nawrotom choroby.

Główną miarą oceny zapobiegania nawrotom depresji był czas do nawrotu. Ogółem do badania włączono 705 chorych. Chorzy bezpośrednio włączeni do badania otrzymywali esketaminę (56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu) wraz z doustnym AD w 4-tygodniowej otwartej fazie indukcji. Chorzy z odpowiedzią kontynuowali przyjmowanie esketaminy + doustnego AD w 12-tygodniowej fazie optymalizacji. Po fazie indukcji, chorzy otrzymywali ESK raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a począwszy od tygodnia 8, wykorzystano algorytm (oparty na MADRS) do określenia częstości dawkowania. Chorzy w remisji (tj. całkowity wynik MADRS wynosił ≤ 12) przyjmowali lek co drugi tydzień, jednak jeśli całkowity wynik MADRS wzrósł do >12 , to częstość zwiększano do dawkowania cotygodniowego przez następne 4 tygodnie. Taki schemat leczenia przeprowadzono w celu utrzymania chorego na najniższej częstości dawkowania z zachowaniem odpowiedzi/remisji. Pod koniec 16-tygodniowego okresu leczenia, chorzy ze stabilną remisją lub stabilną odpowiedzią zostali przydzieleni losowo do kontynuacji terapii ESK lub przerwania przyjmowania produktu leczniczego i przejścia na placebo w aerozolu do nosa.

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

pierwszorzędowy punkt końcowy:

- nawrót choroby u chorych ze stabilną remisją (zdefiniowaną jako wynik MADRS ≤ 12 przez ≥ 3 z ostatnich 4 tygodni, z 1 odstępniem (wynik MADRS >12) lub 1 brakiem oceny MADRS dozwolonym tylko w 13. lub 14. tygodniu);

drugorzędowy punkt końcowy:

- nawrót choroby u chorych ze stabilną odpowiedzią (zdefiniowaną jako $\geq 50\%$ redukcja wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu ostatnich 2. tygodni fazy optymalizacji, ale bez osiągnięcia kryteriów stabilnej remisji);

Skuteczność esketaminy została również oceniona na podstawie dodatkowych danych zawartych w dokumencie *Assessment Report* wydanym przez EMA dotyczących badania długoterminowego *SUSTAIN-1* [EMA 2019].

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS)
- zmiana wyniku w Kwestionariuszu Lęku Uogólnionego (GAD-7);
- skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (CGI-S)
- zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia (EQ 5D-5L).

W badaniu *SUSTAIN-1* przeprowadzono również analizę *post hoc*, łącząc wyniki dla chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję, oraz wyniki dla chorych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1.1. Nawrót choroby u chorych ze stabilną odpowiedzią lub stabilną remisją

W badaniu *SUSTAIN-1* miarą oceny stabilnej remisji był czas do nawrotu choroby w fazie podtrzymania (nawrót zdefiniowano jako całkowity wynik MADRS wynoszący ≥ 22 punktów dla 2 kolejnych ocen oddzielonych 5-15 dniami lub hospitalizacji z powodu: nasilenia depresji, prób samobójczych, zapobiegnięciu samobójstwu lub dokonaniu samobójstwa a także innego klinicznie istotnego zdarzenia sugerującego nawrót).

3.12.1.1.1. Częstość występowania nawrotów choroby

Wśród chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję, 24 (26,7%) chorych w grupie ESK + AD oraz 39 chorych (45,3%) w grupie PLC + AD doświadczyło nawrotu podczas fazy podtrzymującej (różnica między grupami była istotna statystycznie, NNT=6). W badaniu *SUSTAIN-1* wśród chorych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź (ale bez remisji), 16 (25,8%) chorych w grupie ESK + AD oraz 34 (57,6%) chorych w grupie PLC + AD doświadczyło nawrotu choroby (różnica między grupami była istotna statystycznie, NNT=4).

W badaniu SUSTAIN-1 w analizie post hoc wykazano, że u chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję i odpowiedź na leczenie, 20 (24,1%) chorych w grupie ESK + AD oraz 32 chorych (43,2%) w grupie PLC + AD doświadczyło nawrotu (różnica między grupami była istotna statystycznie, NNT=6).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Częstość występowania nawrotów choroby podczas fazy podtrzymania dawki

Badanie (publikacja)	OBS	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Chorzy, którzy osiągnęli stabilną remisję									
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	b/d*	24 (26,7)**	90	39 (45,3)	86	0,44 (0,23; 0,82) ^{^^}	-0,19 (-0,33; -0,05) ^{^^}	6 ^{^^}	TAK p=0,003 [#]
Chorzy, którzy uzyskali stabilną odpowiedź bez remisji									
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	b/d	16 (25,8)***	62	34 (57,6)	59	0,26 (0,12; 0,55) ^{^^}	-0,32 (-0,48; -0,15) ^{^^}	4 ^{^^}	TAK p<0,001 [#]
Chorzy, którzy osiągnęli stabilną remisję i odpowiedź na leczenie									
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	b/d*	20 (24,1) [^]	83	32 (43,2)	74	0,42 (0,21; 0,82) ^{^^}	-0,19 (-0,34; -0,05) ^{^^}	NNT=6 (3; 20) ^{^^}	TAK p=0,005 [#]

*faza podtrzymania dawki miała zmienny czas trwania i była prowadzona, dopóki u danego chorego nie doszło do nawrotu objawów depresyjnych lub przerwania leczenia z jakiegokolwiek innego powodu, lub badanie zakończyło się, ponieważ wystąpiła założona liczba zdarzeń nawrotowych

**dane ocenzurowane: ESK + AD = 66 (73,3) PLC + AD = 47 (54,7). Ocenzurowano chorych, u których pod koniec badania nie doszło do nawrotów choroby - osiągnięcie docelowej liczby nawrotów lub którzy wycofali się wcześniej bez nawrotu w fazie podtrzymującej. Większość ocenzurowanych chorych (tj. po zakończeniu uczestnictwa) uznano za związanych z podawanym leczeniem na podstawie osiągnięcia punktu końcowego badania (tj. na podstawie docelowej liczby nawrotów, które osiągnięto i zatrzymania badania). 13 chorych (8, którzy osiągnęli stabilną remisję i 5, którzy osiągnęli stabilną odpowiedź) w grupie otrzymującej ESK + AD oraz 12 chorych (9, którzy osiągnęli stabilną remisję i 3, którzy uzyskali stabilną odpowiedź) w grupie PLC + AD zostali ocenzurowani, ponieważ przerwali fazę podtrzymującą przed nawrotem i przed zakończeniem badania

***dane ocenzurowane: ESK + AD = 46 (74,2) PLC + AD = 25 (42,4). Ocenzurowano chorych, u których pod koniec badania nie doszło do nawrotów choroby - osiągnięcie docelowej liczby nawrotów lub którzy wycofali się wcześniej bez nawrotu w fazie podtrzymującej. Większość ocenzurowanych chorych (tj. po zakończeniu uczestnictwa) uznano za związanych z podawanym leczeniem na podstawie osiągnięcia punktu końcowego badania (tj. na podstawie docelowej liczby nawrotów, które osiągnięto i zatrzymania badania). 13 chorych (8, którzy osiągnęli stabilną remisję i 5, którzy osiągnęli stabilną odpowiedź) w grupie otrzymującej ESK + PLC oraz 12 chorych (9, którzy osiągnęli stabilną remisję i 3, którzy uzyskali stabilną odpowiedź) w grupie AD + PLC zostali ocenzurowani, ponieważ przerwali fazę podtrzymującą przed nawrotem i przed zakończeniem badania

[^]dane ocenzurowane: ESK + AD = 66 (75,9) PLC + AD = 42 (56,8)

^{^^}wartości obliczone samodzielnie

^{^^^}wartości podane w publikacji

[#]test dwustronny

3.12.1.1.2. Czas do wystąpienia nawrotów choroby

Kontynuacja terapii ESK + AD znacząco opóźniła nawrót w porównaniu z terapią PLC + AD wynik ten był istotny statystycznie. W badaniu oszacowano, że terapia ESK + AD zmniejszyła ryzyko nawrotu o 51% wśród chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję w porównaniu z grupą kontrolną. Wynik ten był istotny statystycznie.

Kontynuacja terapii ESK + AD znacząco opóźniła nawrót w porównaniu z terapią PLC + AD. W badaniu oszacowano, że terapia ESK + AD zmniejszyła ryzyko nawrotu o 70% wśród chorych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź w porównaniu z grupą kontrolną. Wynik ten był istotny statystycznie.

W badaniu *SUSTAIN-1* w analizie *post hoc* wykazano, że stosowanie ESK + AD opóźniło nawrót choroby w porównaniu z terapią PLC + AD wśród chorych, którzy osiągnęli łącznie stabilną remisję i chorych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź na leczenie (HR=0,38; 95% CI: 0,26; 0,57; $p < 0,001$). W analizie wrażliwości *post hoc* dla pierwszorzędowego punktu końcowego, przy zastosowaniu punktu odcięcia MADRS wynoszącego 10 dla remisji, różnica między grupami była istotna statystycznie.

Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.
Czas do wystąpienia nawrotów choroby podczas fazy podtrzymania dawki

Badanie (publikacja)	OBS	ESK + AD		PLC + AD		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do wystąpienia nawrotów choroby (chorzy, którzy osiągnęli stabilną remisję)							
<i>SUSTAIN-1</i> (Daly 2019)	b/d*	b/d	90	b/d	86	0,49 (0,29; 0,84)	TAK
Czas do wystąpienia nawrotów choroby (chorzy, którzy uzyskali stabilną odpowiedź bez remisji)							
<i>SUSTAIN-1</i> (Daly 2019)	b/d*	b/d	62	b/d	59	0,30 (0,16; 0,55)	TAK
Chorzy, którzy osiągnęli stabilną remisję i odpowiedź na leczenie							
<i>SUSTAIN-1</i> (Daly 2019)	b/d*	b/d	83	b/d	74	0,47 (0,27; 0,83)	TAK

*faza podtrzymania dawki miała zmienny czas trwania i była prowadzona, dopóki u danego chorego nie doszło do nawrotu objawów depresyjnych lub przerwania leczenia z jakiegokolwiek innego powodu, lub badanie zakończyło się, ponieważ wystąpiła założona liczba zdarzeń nawrotowych

3.12.1.1. Skala niepełnosprawności Sheehana (SDS)

W badaniu *SUSTAIN-1* średnia zmiana wyników w skali SDS zarówno u chorych ze stabilną remisją jak i stabilną odpowiedzią była niższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (4,7 vs 7,2 oraz 2,2 vs 6,8). Wartości LSMD wskazują na korzyść grupy stosującej ESK + AD. Istotny statystycznie wynik zaobserwowano w obu subpopulacjach chorych.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS)

Badanie	OBS	ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)	IS**
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Chorzy w stabilnej remisji							
<i>SUSTAIN-1</i> (EMA 2019)	b/d*	4,7 (7,34)	82	7,2 (10,44)	77	-2,9 (-5,51; -0,38)***	TAK p=0,025
Chorzy ze stabilną odpowiedzią							
<i>SUSTAIN-1</i> (EMA 2019)	b/d*	2,2 (6,63)	58	6,8 (7,64)	53	-4,7 (-7,30; -2,10)^	TAK p<0,001

*faza podtrzymania dawki miała zmienny czas trwania i była prowadzona, dopóki u danego chorego nie doszło do nawrotu objawów depresyjnych lub przerwania leczenia z jakiegokolwiek innego powodu, lub badanie zakończyło się, ponieważ wystąpiła założona liczba zdarzeń nawrotowych

**wartość podana w publikacji

***SE=1,30

^SE=1,31

3.12.1.2. Kwestionariusz Lęku Uogólnionego (GAD-7)

W badaniu *SUSTAIN-1* w grupie chorych ze stabilną remisją różnica średnich zmian wg GAD-7 między ESK + AD a PLC + AD wynosiła -1,7. Z kolei w grupie chorych ze stabilną odpowiedzią na leczenie różnica średnich zmian wyników wg GAD-7 między ESK + AD a PLC + AD wynosiła -1,1. Istotny statystycznie wynik zaobserwowano w u chorych ze stabilną remisją choroby.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu GAD-7

Badanie	OBS	ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)	IS**
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Chorzy w stabilnej remisji							
<i>SUSTAIN-1 (EMA 2019)</i>	b/d*	2,2 (4,45)	89	4,0 (5,93)	86	-1,7 (-3,12; -0,28)***	TAK p=0,020
Chorzy ze stabilną odpowiedzią							
<i>SUSTAIN-1 (EMA 2019)</i>	b/d*	1,4 (3,76)	61	2,6 (4,26)	58	-1,1 (-2,56; 0,31)***	NIE p=0,123

*faza podtrzymania dawki miała zmienny czas trwania i była prowadzona, dopóki u danego chorego nie doszło do nawrotu objawów depresyjnych lub przerwania leczenia z jakiegokolwiek innego powodu, lub badanie zakończyło się, ponieważ wystąpiła założona liczba zdarzeń nawrotowych

**wartość podana w publikacji

***SE=0,72

3.12.1.3. Skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (CGI-S)

Poprawa wyniku w skali CGI-S wystąpiła u 74,5% chorych w stabilnej remisji w grupie ESK + AD i 60,5% chorych w grupie PLC + AD. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei w grupie chorych ze stabilną odpowiedzią poprawa wyniku w skali CGI-S wystąpiła u 67,7% chorych w grupie ESK + AD i 46,6% chorych w grupie PLC + AD. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Częstość wystąpienia poprawy wyniku w skali CGI-S

Badanie	OBS	ESK + AD		PLC + AD		OR***	RD***	IS
		n (%)**	N	n (%)**	N			
Chorzy w stabilnej remisji								
<i>SUSTAIN-1 (EMA 2019)</i>	b/d*	66 (74,2)	89	52 (60,5)	86	1,88 (0,99; 3,57)	0,1369 (-0,0007; 0,2746)	NIE
Chorzy ze stabilną odpowiedzią								
<i>SUSTAIN-1 (EMA 2019)</i>	b/d*	42 (67,7)	62	27 (46,6)	58	2,41 (1,15; 5,06)	0,21 (0,04; 0,39)	TAK

*faza podtrzymania dawki miała zmienny czas trwania i była prowadzona, dopóki u danego chorego nie doszło do nawrotu objawów depresyjnych lub przerwania leczenia z jakiegokolwiek innego powodu, lub badanie zakończyło się, ponieważ wystąpiła założona liczba zdarzeń nawrotowych

**obliczone na podstawie wartości procentowych podanych w publikacji

3.12.1.4. Kwestionariusz oceny jakości życia (EQ-5D-5L)

W badaniu *SUSTAIN-1* na podstawie średniej zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L zaobserwowano pogorszenie stanu zdrowia chorych znajdujących się zarówno w grupie stosującej ESK + AD jak i PLC + AD.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 50.
Zmiana wyniku w skali EQ-5D-5L

Badanie	OBS	ESK + AD		PLC + AD	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Chorzy w stabilnej remisji					
<i>SUSTAIN-1 (EMA 2019)</i>	b/d*	77,9 (20,80)**	b/d	70,6 (21,51)**	b/d
Chorzy ze stabilną odpowiedzią					
<i>SUSTAIN-1 (EMA 2019)</i>	b/d*	76,0 (17,67)***	b/d	65,4 (18,99)***	b/d

*faza podtrzymania dawki miała zmienny czas trwania i była prowadzona, dopóki u danego chorego nie doszło do nawrotu objawów depresyjnych lub przerwania leczenia z jakiegokolwiek innego powodu, lub badanie zakończyło się, ponieważ wystąpiła założona liczba zdarzeń nawrotowych

**wartości na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK + AD: 88,4 (9,23); w grupie PLC + AD: 86,6 (9,77)

***wartości na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK + AD: 77,0 (17,37); w grupie PLC + AD: 79,1 (14,27)

3.12.2. Ocena skuteczności ESK na podstawie badania *SUSTAIN-2*

Skuteczność esketaminy została oceniona na podstawie badania długoterminowego *SUSTAIN-2* (publikacja *Wajs 2020*) oraz dodatkowych danych zawartych w dokumencie *EMA 2019*. Do badania włączano chorych ≥ 18 r.ż. z depresją oporną na leczenie. ESK podawano donosowo w postaci aerozolu (dawka 28 mg, 56 mg lub 84 mg) oraz nowy doustny AD dwa razy w tygodniu w 4-tygodniowej fazie indukcji oraz raz w tygodniu (co drugi tydzień) w czasie 48-tygodniowej fazy optymalizacji, do której włączano chorych odpowiadających na leczenie.

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS;
- odpowiedź ($\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego wyniku w punktacji MADRS) i remisja kliniczna (łączny wynik w punktacji MADRS ≤ 12 i ≤ 10);
- zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS);
- zmiana wyniku w Kwestionariuszu Zdrowia Chorego (PHQ-9);
- zmiana wyniku w Kwestionariuszu Lęku Uogólnionego (GAD-7);
- zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia (EQ 5D-5L).

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.2.1. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS

W badaniu *SUSTAIN-2* zaobserwowano zmniejszenie średniego całkowitego wyniku punktacji MADRS w 28. dniu fazy indukcji względem wartości początkowej o -16,4 pkt, co świadczy o wysokiej skuteczności leczenia ESK + AD. Po 48 tyg. fazy optymalizacji/podtrzymania dawki średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła 0,3.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51.
Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS względem wartości wyjściowych

Badanie (publikacja)	OBS	Faza badania	ESK + AD	
			Średnia zmiana (SD)	N
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Faza indukcji	-16,4 (8,76)*	756
	48 tyg.	Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	0,3 (8,12)**	603

*wynik w punktacji MADRS na początku badania, średnia (SD): 31,2 (5,29)/N=779; wynik w punktacji MADRS w punkcie końcowym fazy indukcji, średnia (SD): 14,8 (8,83)/N=756

**wynik w punktacji MADRS na początku badania średnia (SD): 11,0 (4,52)/N=603; wynik w punktacji MADRS w punkcie końcowym fazy optymalizacji/podtrzymania dawki, średnia (SD): 11,3 (7,87)/N=603

3.12.2.2. Odpowiedź i remisja

W badaniu SUSTAIN-2 w fazie indukcji odsetek chorych u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie i remisję wzrastał w czasie, przy czym w punkcie końcowym fazy indukcji odsetek ten wynosił odpowiednio 78,4% i 47,2% (MADRS ≤12). Odsetek chorych z odpowiedzią i remisją (MADRS ≤12) w punkcie końcowym fazy optymalizacji/podtrzymania dawki wyniósł odpowiednio 76,5% i 58,2%.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej i remisji

Badanie (publikacja)	OBS	Faza badania	ESK + AD	
			n (%)	N
Odpowiedź kliniczna				
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Faza indukcji	593 (78,4)	756
	48 tyg.	Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	461 (76,5)	603
Remisja kliniczna MADRS ≤12				
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Faza indukcji	357 (47,2)	756
	48 tyg.	Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	351 (58,2)	603
Remisja kliniczna MADRS ≤10				
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Faza indukcji	239 (31,6)	756
	48 tyg.	Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	300 (49,8)	603

3.12.2.3. Skala niepełnosprawności Sheehana (SDS)

W badaniu *SUSTAIN-2* średnia zmiana w skali SDS w fazie indukcji sugeruje poprawę funkcjonalności, która utrzymywała się podczas fazy optymalizacji/podtrzymania dawki. Odsetek chorych z odpowiedzią i remisją również wzrastał w czasie w fazie indukcji i utrzymywał się od punktu początkowego fazy optymalizacji/podtrzymania dawki do punktu końcowego tej fazy na stałym poziomie. Wyniki w skali SDS zawierają się w przedziale od 0 do 30, przy czym wyższy wynik wskazuje na większy stopień niepełnosprawności.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53.
Zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS)

Badanie (publikacja)	OBS	Faza badania	Populacja	ESK + AD			
				Średnia zmiana (SD)	N	n (%)	N
<i>SUSTAIN-2</i> (Wajs 2020)	28 dni	Faza indukcji	Chorzy z odpowiedzią kliniczną*	-9,3 (7,86)***	626	310 (47,8)	648
			Chorzy z remisją kliniczną**			137 (21,1)	
	48 tyg.	Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	Chorzy z odpowiedzią kliniczną*	-1,6 (8,25)^	541	351 (63,0)	557
			Chorzy z remisją kliniczną**			220 (39,5)	

*chory wykazuje odpowiedź na leczenie w danym punkcie czasowym, jeśli całkowity wynik w SDS ≤ 12 , a punktacja w poszczególnych pozycjach ≤ 4

**chory jest w remisji w danym punkcie czasowym, jeśli całkowity wynik w SDS ≤ 6 , a punktacja w poszczególnych pozycjach ≤ 2

***wynik w punktacji SDS na początku badania, średnia (SD): 22,2 (5,45)/N=709; wynik w punktacji SDS w punkcie końcowym fazy indukcji, średnia (SD): 12,8 (7,89)/N=648

^wynik w punktacji SDS na początku badania średnia (SD): 11,3 (7,27)/N=564; wynik w punktacji SDS w punkcie końcowym fazy optymalizacji/podtrzymania dawki, średnia (SD): 9,5 (7,89)/N=557

3.12.2.4. Kwestionariusz Zdrowia Chorego (PHQ-9)

W badaniu *SUSTAIN-2* średni całkowity wynik w kwestionariuszu PHQ-9 uległ zmniejszeniu od punktu początkowego fazy indukcji do punktu końcowego tej fazy.

Odsetek chorych z odpowiedzią i remisją również wzrastał w czasie w fazie indukcji i utrzymywał się od punktu początkowego fazy optymalizacji/podtrzymania dawki do punktu

końcowego tej fazy na stałym poziomie. Wynik kwestionariusza PHQ-9 mieści się w przedziale od 0 do 27, przy czym wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie depresji.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 54.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu PHQ-9

Badanie (publikacja)	OBS	Faza badania	Populacja	ESK + AD			
				Średnia zmiana (SD)	N	n (%)	N
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Faza indukcji	Chorzy z odpowiedzią kliniczną*	-8,9 (6,67)***	746	461 (62,0)	744
			Chorzy z remisją kliniczną**			201 (26,9)	746
	48 tyg.	Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	Chorzy z odpowiedzią kliniczną*	-0,2 (5,65)^	603	449 (74,6)	602
			Chorzy z remisją kliniczną**			286 (47,4)	603

*chory wykazuje odpowiedź na leczenie w danym punkcie czasowym, jeśli procentowa poprawa w stosunku do wartości wyjściowej (fazy indukcji) w całkowitym wyniku PHQ-9 wynosi co najmniej 50%

**chory jest w remisji w danym punkcie czasowym, jeśli łączny wynik PHQ-9 wynosi ≤ 4

***wynik w punktacji PHQ-9 na początku badania, średnia (SD): 17,3 (5,00)/N=779; wynik w punktacji PHQ-9 w punkcie końcowym fazy indukcji, średnia (SD): 8,4 (5,80)/N=746

^wynik w punktacji PHQ-9 na początku badania średnia (SD): 6,5 (4,23)/N=603; wynik w punktacji PHQ-9 w punkcie końcowym fazy optymalizacji/podtrzymania dawki, średnia (SD): 6,3 (5,33)/N=603

3.12.2.5. Kwestionariusz Lęku Uogólnionego (GAD-7)

W badaniu SUSTAIN-2 redukcję średniego wyniku w Kwestionariuszu Lęku Uogólnionego zaobserwowano w fazie indukcji.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu GAD-7

Badanie	OBS	Faza badania	ESK + AD	
			Średnia zmiana (SD)	N
Kwestionariusz GAD-7				
SUSTAIN-2 (EMA 2019)	28 dni	Faza indukcji	-5,9 (5,85)	724
		Faza optymalizacji/podtrzymanie dawki	0,2 (4,23)	574

3.12.2.6. Kwestionariusz oceny jakości życia (EQ-5D-5L)

W badaniu *SUSTAIN-2* na podstawie średniej zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L zaobserwowano poprawę stanu zdrowia w fazie indukcji badania oraz niewielkie pogorszenie w fazie optymalizacji/podtrzymania dawki. Z kolei na podstawie zmiany wyniku EQ-5D-5L VAS zaobserwowano poprawę stanu zdrowia chorych w obu fazach badania.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Zmiana wyniku w skali EQ-5D-5L

Badanie	OBS		ESK 56 mg + AD	
			Średnia (SD)	N
Kwestionariusz EQ-5D-5L				
<i>SUSTAIN-2 (EMA 2019)</i>	28 dni	Faza indukcji	0,190 (0,2138)	745
		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	-0,009 (0,1411)	603
EQ-5D-5L VAS				
<i>SUSTAIN-2 (EMA 2019)</i>	28 dni	Faza indukcji	17,0 (21,69)	746
		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	1,6 (18,51)	603

3.13. Ocena bezpieczeństwa ESK+AD względem PLC+AD na podstawie badań krótkoterminowych

3.13.1. Ocena bezpieczeństwa ESK na podstawie badania TRANSFORM-2

Bezpieczeństwo esketaminy zostało ocenione na podstawie badania krótkoterminowego TRANSFORM-2 (publikacja Popova 2019).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia występujące z częstością $\geq 5\%$;

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1.1. Zgony

W badaniu TRANSFORM-2 odnotowano jeden zgon w grupie stosującej ESK. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57.
Częstość występowania zgonów w grupie stosującej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TRANSFORM-2 (Popova 2019)	28 dni	Zgon	1 (0,9)*	115	0 (0,0)	109	7,01 (0,14; 353,95)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE

*jeden chory w ramieniu z ESK doznał obrażeń w wyniku wypadku drogowego, co zostało zgłoszone jako ciężkie zdarzenie niepożądane w 16. dniu leczenia (około 28 godzin po dawce esketaminy), w następstwie chory zmarł w 55 dniu terapii, 40 dni po ostatniej dawce esketaminy

3.13.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu TRANSFORM-2 jedynie u jednego chorego w grupie ESK odnotowano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORM-2 (Popova 2019)</i>	28 dni	Ciężkie zdarzenia niepożądane	1 (0,9)*	115	0 (0,0)	109	7,01 (0,14; 353,95)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE

*jeden chory w ramieniu z ESK doznał obrażeń w wyniku wypadku drogowego co zostało zgłoszone jako ciężkie zdarzenie niepożądane w 16. dniu leczenia (około 28 godzin po dawce esketaminy), w następstwie chory zmarł w 55 dniu terapii, 40 dni po ostatniej dawce esketaminy

3.13.1.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

U 9 chorych wystąpiło jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania podawania badanego leku donosowego, u 8 (7,0%) chorych w ramieniu ESK + AD i 1 (0,9%) chorego w ramieniu z PLC + AD. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>TRANSFORM-2 (Popova 2019)</i>	28 dni	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	8 (7,0)*	115	1 (0,9)**	109	8,07 (0,99; 65,68)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK

*pojedyncze zdarzenia lękowe, depresja, objawy depresji, napad paniki, nietolerancja leku, uczucie upojenia alkoholowego, zawroty głowy nieukładowe, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, nudności, wypadek drogowy i wielokrotne obrażenia

**wysypka uogólniona

3.13.1.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu *TRANSFORM-2* przedstawiono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*) występujące z częstością $\geq 5\%$. Najczęstszymi TEAE w grupie ESK + AD były: dysocjacja, zawroty głowy oraz nudności (po 26,1%). W grupie PLC + AD najczęściej występującymi TEAE były: ból głowy (17,4%), zaburzenia smaku (11,9%) oraz biegunka (9,2%).

Poniższe tabele prezentują szczegółowe wyniki.

Tabela 60.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Ogółem ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N [^]	n (%)	N				
Zaburzenia psychiczne										
<i>TRANSFORM-2</i> (Popova 2019)	28 dni	Dysocjacja	30 (26,1)	115	4 (3,7)	109	9,26 (3,14; 27,33)	0,22 (0,14; 0,31)	4 (3; 7)	TAK
		Lęk	12 (10,4)		5 (4,6)		2,42 (0,82; 7,12)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE
		Bezsennaść	11 (9,6)		5 (4,6)		2,20 (0,74; 6,55)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>TRANSFORM-2</i> (Popova 2019)	28 dni	Zaburzenia smaku	28 (24,3)	115	13 (11,9)	109	2,38 (1,16; 4,88)	0,12 (0,02; 0,22)	8 (4; 50)	TAK
		Zawroty głowy*	24 (20,9)		5 (4,6)		5,49 (2,01; 14,97)	0,16 (0,08; 0,25)	6 (4; 12)	TAK
		Ból głowy	23 (20,0)		19 (17,4)		1,18 (0,60; 2,32)	0,03 (-0,08; 0,13)	n/d	NIE
		Senność	15 (13,0)		7 (6,4)		2,19 (0,86; 5,59)	0,07 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE
		Parestezja	13 (11,3)		1 (0,9)		13,76 (1,77; 107,12)	0,10 (0,04; 0,16)	10 (6; 25)	TAK
		Niedoczulica	8 (7,0)		1 (0,9)		8,07 (0,99; 65,68)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK
		Ortostatyczne zawroty głowy	8 (7,0)		1 (0,9)		8,07 (0,99; 65,68)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>TRANSFORM-2</i> (Popova 2019)	28 dni	Niewyraźne widzenie	14 (12,2)	115	3 (2,8)	109	4,90 (1,37; 17,55)	0,09 (0,03; 0,16)	11 (6; 33)	TAK
Zaburzenia ucha i błędnika										
<i>TRANSFORM-2</i> (Popova 2019)	28 dni	Zawroty głowy**	30 (26,1)	115	3 (2,8)	109	12,47 (3,68; 42,27)	0,23 (0,15; 0,32)	4 (3; 6)	TAK
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
	28 dni	Podrażnienie gardła	9 (7,8)	115	5 (4,6)	109	1,77 (0,57; 5,45)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Ogółem ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N [^]	n (%)	N				
<i>TRANSFORM-2</i> (Popova 2019)		Dyskomfort w jamie nosowej	8 (7,0)		2 (1,8)		4,00 (0,83; 19,27)	0,05 (-0,002; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>TRANSFORM-2</i> (Popova 2019)	28 dni	Nudności	30 (26,1)	115	7 (6,4)	109	5,14 (2,15; 12,30)	0,20 (0,10; 0,29)	5 (3; 10)	TAK
		Wymioty	11 (9,6)		2 (1,8)		5,66 (1,22; 26,15)	0,08 (0,02; 0,14)	12 (7; 50)	TAK
		Biegunka	10 (8,7)		10 (9,2)		0,94 (0,38; 2,36)	-0,005 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
		Niedoczulica jamy ustnej	9 (7,8)		1 (0,9)		9,17 (1,14; 73,64)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK
		Suchość w ustach	9 (7,8)		3 (2,8)		3,00 (0,79; 11,39)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
		Parestezja jamy ustnej	9 (7,8)		1 (0,9)		9,17 (1,14; 73,64)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>TRANSFORM-2</i> (Popova 2019)	28 dni	Uczucie upojenia alkoholowego	9 (7,8)	115	1 (0,9)	109	9,17 (1,14; 73,64)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK
		Zmęczenie	5 (4,3)		6 (5,5)		0,78 (0,23; 2,63)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>TRANSFORM-2</i> (Popova 2019)	28 dni	Zwiększone ciśnienie krwi	11 (9,6)	115	0 (0,0)	109	7,69 (2,29; 25,77)	0,10 (0,04; 0,15)	10 (6; 25)	TAK

*zawroty głowy nieukładowe (ang. *dizziness*)

**zawroty głowy pochodzenia obwodowego (ang. *vertigo*)

[^]w publikacji w tabeli z wynikami liczebność grupy wynosiła N=114, jednak odsetki podane w publikacji liczone względem N=115, przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.13.2. Ocena bezpieczeństwa ESK na podstawie badania *TRANSFORM-1*

Bezpieczeństwo esketaminy zostało ocenione na podstawie badania krótkoterminowego *TRANSFORM-1* (publikacja *Fedgchin 2019*).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.2.1. Zgony

W badaniu *TRANSFORM-1* nie odnotowano zgonów z żadnej z badanych grup.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 61.

Częstość występowania zgonów w grupie stosującej ESK 56 mg + AD względem grupy stosującej PLC + AD

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORM-1</i> (<i>Fedgchin 2019</i>)	28 dni	Zgon	0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

Tabela 62.

Częstość występowania zgonów w grupie stosującej ESK 84 mg + AD względem grupy stosującej PLC + AD

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORM-1</i> (<i>Fedgchin 2019</i>)	28 dni	Zgon	0 (0,0)	116	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

3.13.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *TRANSFORM-1* jedynie u dwóch chorych w grupie ESK 56 mg + AD odnotowano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. W grupie stosującej ESK 84 mg + AD ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 63.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ESK 56 mg + AD względem grupy stosującej PLC + AD

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	Ciężkie zdarzenia niepożądane	2 (1,7)*	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE

*zdarzenia zostały sklasyfikowane jako zdarzenia prawdopodobnie związane z badanym leczeniem, u jednego chorego wystąpiło nasilenie depresji w dniu 15. u drugiego ból głowy w 12. dniu terapii

Tabela 64.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ESK 84 mg + AD względem grupy stosującej PLC + AD

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	116	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

3.13.2.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu *TRANSFORM-1* u 10 chorych wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania podawania badanego leku donosowego: 1 (0,9%) chorego w grupie ESK 56 mg + AD, 7 (6,0%) chorych w grupie ESK 84 mg + AD oraz 2 (1,8%) chorych w grupie PLC. Zarówno dla dawki 56 mg jak i 84 mg różnice pomiędzy grupą badaną a kontrolną (AD+PLC) nie były istotne statystyczne.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 65.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ESK 56 mg + AD względem grupy stosującej PLC + AD

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ESK 56 mg + AD		AD + PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)	28 dni	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,9)*	115	2 (1,8)**	113	0,49 (0,04; 5,45)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE

*zdarzenie depresyjne

**pojedyncze przypadki zaburzeń erekcji i pogarszająca się bezsenność

Tabela 66.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ESK 84 mg + AD względem grupy stosującej PLC + AD

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)	28 dni	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	7 (6,0)*	116	2 (1,8)**	113	3,56 (0,72; 17,54)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE

*pojedyncze zdarzenia lękowe, zaburzenia uwagi, dodatkowe skurcze, bóle głowy, mania, choroba lokomocyjna, napady paniki i tachykardia oraz po 2 zdarzenia: zawroty głowy, nudności i wymioty. 5 z 7 chorych, którzy przegrali leczenie ESK 84 mg z powodu zdarzenia niepożądanego, zrobiło to po otrzymaniu początkowej dawki badanego leku donosowego w dniu 1, tj. ESK w dawce 56 mg.

**pojedyncze przypadki zaburzeń erekcji i pogarszająca się bezsenność

3.13.2.4. Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia

W badaniu TRANSFORM-1 przedstawiono zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*). Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie chorych stosujących esketaminę w dawce 84 mg jak i w grupie stosującej dawkę 56 mg.

Najczęstszymi TEAE w grupie ESK + AD były: zawroty głowy (ESK 56 mg: 27,8%, ESK 84 mg: 22,4%), nudności (ESK 56 mg: 27,0%, ESK 84 mg: 31,8%) oraz dysocjacja (ESK 56 mg: 26,1%, ESK 84 mg: 27,6%). W grupie PLC + AD najczęściej występującymi TEAE były: ból głowy (16,8%), zaburzenia smaku (15,0%) oraz myśli samobójcze i senność (11,5%).

Poniższe tabele prezentują szczegółowe wyniki.

Tabela 67.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ESK 56 mg + AD vs PLC + AD

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia psychiczne										
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	Dysocjacja	30 (26,1)	115	4 (3,5)	113	9,62 (3,26; 28,35)	0,23 (0,14; 0,31)	4 (3; 7)	TAK
		Lęk	10 (8,7)		7 (6,2)		1,44 (0,53; 3,93)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
		Bezsennaść	10 (8,7)		11 (9,7)		0,88 (0,36; 2,17)	-0,01 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
		Myśli samobójcze[^]	12 (10,4)		13 (11,5)		0,90 (0,39; 2,06)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
		Nastroj euforyczny	8 (7,0)		2 (1,8)		4,15 (0,86; 19,99)	0,05 (-0,0006; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	Zawroty głowy*	32 (27,8)	115	10 (8,8)	113	3,97 (1,84; 8,55)	0,19 (0,09; 0,29)	5 (3; 11)	TAK
		Ból głowy	23 (20,0)		19 (16,8)		1,24 (0,63; 2,42)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d	NIE
		Senność	24 (20,9)		13 (11,5)		2,03 (0,98; 4,22)	0,09 (-0,0011; 0,19)	n/d	NIE
		Zaburzenia smaku	17 (14,8)		17 (15,0)		0,98 (0,47; 2,03)	-0,0026 (-0,10; 0,09)	n/d	NIE
		Niedoczulica	14 (12,2)		2 (1,8)		7,69 (1,71; 34,68)	0,10 (0,04; 0,17)	10 (5; 25)	TAK
		Parestezja	19 (16,5)		3 (2,7)		7,26 (2,08; 25,28)	0,14 (0,06; 0,21)	7 (4; 16)	TAK
		Ortostatyczne zawroty głowy	7 (6,1)		0 (0,0)		7,66 (1,71; 34,40)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK
		Sedacja	6 (5,2)		1 (0,9)		6,17 (0,73; 52,05)	0,04 (-0,0008; 0,09)	n/d	NIE
		Letarg	7 (6,1)		1 (0,9)		7,26 (0,88; 59,99)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK
		Drżenie	4 (3,5)		2 (1,8)		2,00 (0,36; 11,14)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		Upośledzenie umysłowe	6 (5,2)		1 (0,9)		6,17 (0,73; 52,05)	0,04 (-0,0008; 0,09)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	Niewyraźne widzenie	8 (7,0)	115	0 (0,0)	113	7,73 (1,89; 31,61)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK
Zaburzenia ucha i błędnika										
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	Zawroty głowy**	24 (20,9)	115	2 (1,8)	113	14,64 (3,37; 63,59)	0,19 (0,11; 0,27)	5 (3; 9)	TAK
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	Podrażnienie gardła	5 (4,3)	115	4 (3,5)	113	1,24 (0,32; 4,74)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
		Dyskomfort w jamie nosowej	4 (3,5)		7 (6,2)		0,55 (0,16; 1,92)	-0,03 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
		Depresja oddechowa***	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	Nudności	31 (27,0)	115	12 (10,6)	113	3,11 (1,50; 6,42)	0,16 (0,06; 0,26)	6 (3; 16)	TAK
		Niedoczulica jamy ustnej	16 (13,9)		2 (1,8)		8,97 (2,01; 39,99)	0,12 (0,05; 0,19)	8 (5; 20)	TAK
		Wymioty	7 (6,1)		2 (1,8)		3,60 (0,73; 17,70)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
		Biegunka	8 (7,0)		3 (2,7)		2,74 (0,71; 10,61)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
		Parestezja jamy ustnej	9 (7,8)		2 (1,8)		4,71 (1,00; 22,32)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	TAK
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	Częstomocz	6 (5,2)	115	1 (0,9)	113	6,17 (0,73; 52,05)	0,04 (-0,0008; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	Zmęczenie	12 (10,4)	115	5 (4,4)	113	2,52 (0,86; 7,39)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE
		Uczucie upojenia alkoholowego	7 (6,1)		0 (0,0)		7,66 (1,71; 34,40)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	Zwiększone ciśnienie krwi	8 (7,0)	115	5 (4,4)	113	1,61 (0,51; 5,09)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE

*zawroty głowy nieukładowe (ang. *dizziness*)

**zawroty głowy pochodzenia obwodowego (ang. *vertigo*)

***ocena na podstawie częstości oddechów i wysycenia tlenem

^myśli samobójcze stwierdzone w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent*) na podstawie oceny w skali CSSR

Tabela 68.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ESK 84 mg + AD vs PLC + AD

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia psychiczne										
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	Dysocjacja	32 (27,6)	116	4 (3,5)	113	10,38 (3,53; 30,50)	0,24 (0,15; 0,33)	4 (3; 6)	TAK
		Lęk	9 (7,8)		7 (6,2)		1,27 (0,46; 3,54)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
		Bezsenna	8 (6,9)		11 (9,7)		0,69 (0,27; 1,78)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
		Myśli samobójcze[^]	8 (6,9) ^{^^}		13 (11,5)		0,57 (0,23; 1,43)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
		Nastroj euforyczny	2 (1,7)		2 (1,8)		0,97 (0,13; 7,03)	-0,0005 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>	28 dni	Zawroty głowy*	26 (22,4)	116	10 (8,8)	113	2,98 (1,36; 6,51)	0,14 (0,04; 0,23)	7 (4; 25)	TAK
		Ból głowy	24 (20,7)		19 (16,8)		1,29 (0,66; 2,51)	0,04 (-0,06; 0,14)	n/d	NIE
		Senność	21 (18,1)		13 (11,5)		1,70 (0,81; 3,59)	0,07 (-0,03; 0,16)	n/d	NIE
		Zaburzenia smaku	20 (17,2)		17 (15,0)		1,18 (0,58; 2,38)	0,02 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
		Niedoczulica	16 (13,8)		2 (1,8)		8,88 (1,99; 39,58)	0,12 (0,05; 0,19)	8 (5; 20)	TAK
		Parestezja	11 (9,5)		3 (2,7)		3,84 (1,04; 14,16)	0,07 (0,01; 0,13)	14 (7; 100)	TAK
		Ortostatyczne zawroty głowy	7 (6,0)		0 (0,0)		7,60 (1,69; 34,09)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK
		Sedacja	8 (6,9)		1 (0,9)		8,30 (1,02; 67,45)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK
		Letarg	5 (4,3)		1 (0,9)		5,05 (0,58; 43,88)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
		Drżenie	6 (5,2)		2 (1,8)		3,03 (0,60; 15,33)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
		Upośledzenie umysłowe	3 (2,6)		1 (0,9)		2,97 (0,30; 29,02)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	Niewyraźne widzenie	9 (7,8)	116	0 (0,0)	113	7,74 (2,05; 29,26)	0,08 (0,03; 0,13)	12 (7; 33)	TAK
Zaburzenia ucha i błędnika										
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	Zawroty głowy**	24 (20,7)	116	2 (1,8)	113	14,48 (3,33; 62,89)	0,19 (0,11; 0,27)	5 (3; 9)	TAK
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	Podrażnienie gardła	9 (7,8)	116	4 (3,5)	113	2,29 (0,69; 7,67)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
		Dyskomfort w jamie nosowej	5 (4,3)		7 (6,2)		0,68 (0,21; 2,22)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
		Depresja oddechowa***	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	Nudności	37 (31,9)	116	12 (10,6)	113	3,94 (1,93; 8,05)	0,21 (0,11; 0,31)	4 (3; 9)	TAK
		Niedoczulica jamy ustnej	12 (10,3)		2 (1,8)		6,40 (1,40; 29,30)	0,09 (0,03; 0,15)	11 (6; 33)	TAK
		Wymioty	14 (12,1)		2 (1,8)		7,62 (1,69; 34,34)	0,10 (0,04; 0,17)	10 (5; 25)	TAK
		Biegunka	5 (4,3)		3 (2,7)		1,65 (0,39; 7,08)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Parestezja jamy ustnej	1 (0,9)		2 (1,8)		0,48 (0,04; 5,40)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	Częstomocz	2 (1,7)	116	1 (0,9)	113	1,96 (0,18; 21,98)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	Zmęczenie	8 (6,9)	116	5 (4,4)	113	1,60 (0,51; 5,05)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Uczucie upojenia alkoholowego	3 (2,6)		0 (0,0)		7,33 (0,75; 71,16)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ESK 84 mg + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>TRANSFORM-1</i> (Fedgchin 2019)	28 dni	Zwiększone ciśnienie krwi	11 (9,5)	116	5 (4,4)	113	2,26 (0,76; 6,74)	0,05 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE

*zawroty głowy nieukładowe (ang. *dizziness*)

**zawroty głowy pochodzenia obwodowego (ang. *vertigo*)

***ocena na podstawie częstości oddechów i wysycenia tlenem

^myśli samobójcze stwierdzone w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent*) na podstawie oceny w skali CSSR

^^w publikacji podano odsetek 7,1%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.13.3. Ocena bezpieczeństwa ESK na podstawie badania **TRANSFORM-3**

Bezpieczeństwo esketaminy zostało ocenione na podstawie badania krótkoterminowego *TRANSFORM-3* (publikacja *Ochs-Ross 2020*).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia.
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.3.1. Zgony

W badaniu *TRANSFORM-3* nie odnotowano zgonów w żadnej z badanych grup.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Zgon	0 (0,0)	72	0 (0,0)	65	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

3.13.3.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *TRANSFORM-3* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 5 chorych: 3 (4,2%) chorych w grupie ESK + AD oraz 2 (3,1%) chorych w grupie PLC + AD. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Ogółem	3 (4,2)	72	2 (3,1)	65	1,37 (0,22; 8,47)	0,01 (-0,05; 0,07)	NIE
Zaburzenia psychiczne									
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Lęk	1 (1,4)	72	0 (0,0)	65	6,70 (0,13; 339,62)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	0 (0,0)	72	1 (1,5)	65	0,12 (0,002; 6,16)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Zaburzenia chodu	0 (0,0)	72	1 (1,5)	65	0,12 (0,002; 6,16)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych									
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Zwiększone ciśnienie krwi	1 (1,4)	72	0 (0,0)	65	6,70 (0,13; 339,62)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Złamanie biodra	1 (1,4)	72	0 (0,0)	65	6,70 (0,13; 339,62)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE

3.13.3.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu *TRANSFORM-3* zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 6 chorych: 4 (5,6%) chorych w grupie ESK + AD oraz 2 (3,1%) chorych w grupie PLC + AD. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TEAE prowadzące do przerwania leczenia									
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Ogółem	4 (5,6)	72	2 (3,1)	65	1,85 (0,33; 10,47)	0,02 (-0,04; 0,09)	NIE
Zaburzenia psychiczne									

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)	28 dni	Zaburzenia lękowe	1 (1,4)	72	0 (0,0)	65	6,70 (0,13; 339,62)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Lęk	0 (0,0)	72	1 (1,5)	65	0,12 (0,002; 6,16)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
		Uczucie rozpaczy	0 (0,0)	72	1 (1,5)	65	0,12 (0,002; 6,16)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
Zaburzenia w obrębie oka									
TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)	28 dni	Suchość oka	0 (0,0)	72	1 (1,5)	65	0,12 (0,002; 6,16)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
		Zmiana koloru oka	0 (0,0)		1 (1,5)		0,12 (0,002; 6,16)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
		Zapalenie oka	0 (0,0)		1 (1,5)		0,12 (0,002; 6,16)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
		Świąd oka	0 (0,0)		1 (1,5)		0,12 (0,002; 6,16)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)	28 dni	Zaburzenia chodu	0 (0,0)	72	1 (1,5)	65	0,12 (0,002; 6,16)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych									
TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)	28 dni	Zwiększone ciśnienie krwi	1 (1,4)	72	0 (0,0)	65	6,70 (0,13; 339,62)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Zwiększone skurczowe ciśnienie krwi	1 (1,4)	72	0 (0,0)	65	6,70 (0,13; 339,62)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)	28 dni	Złamanie biodra	1 (1,4)	72	0 (0,0)	65	6,70 (0,13; 339,62)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE

3.13.3.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu TRANSFORM-3 zdarzenia niepożądane opisano jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 70,8% chorych otrzymujących ESK + AD i 60,0% chorych otrzymujących PLC + AD. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Najczęstszymi TEAE w grupie ESK + AD były: zawroty głowy (20,8%), nudności (18,1%), ogólnie przemijające podwyższenie ciśnienia tętniczego (ustępujące w ciągu 2 godzin u około 80% chorych), zmęczenie, ból głowy i dysocjacja (po 12,5%). W grupie PLC + AD najczęściej występującymi TEAE były niepokój, zmęczenie i zawroty głowy (po 7,7%). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie w przypadku: dysocjacji zawrotów głowy, bólu głowy oraz nudności.

Poniższe tabele prezentują szczegółowe wyniki.

Tabela 72.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Ogółem ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE										
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Ogółem	51 (70,8)	72	39 (60,0)	65	1,62 (0,80; 3,29)	0,11 (-0,05; 0,27)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Zakażenie dróg moczowych	6 (8,3)	72	1 (1,5)	65	5,82 (0,68; 49,69)	0,07 (-0,0026; 0,14)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Dysocjacja	9 (12,5)	72	1 (1,5)	65	9,14 (1,13; 74,29)	0,11 (0,03; 0,19)	9 (5; 33)	TAK
		Bezsensowność	4 (5,6)		3 (4,6)		1,22 (0,26; 5,65)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
		Dysforia	4 (5,6)		0 (0,0)		7,00 (0,96; 50,92)	0,06 (-0,0034; 0,11)	n/d	NIE
		Lęk	2 (2,8)		5 (7,7)		0,34 (0,06; 1,83)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
		Myśli samobójcze^	8 (11,4)	70	9 (13,8)	0,80 (0,29; 2,22)	-0,02 (-0,14; 0,09)	n/d	NIE	
		Zachowania samobójcze	0 (0,0)	72	0 (0,0)	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	
		Próba samobójcza	0 (0,0)		0 (0,0)	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Zawroty głowy*	15 (20,8)	72	5 (7,7)	65	3,16 (1,08; 9,25)	0,13 (0,02; 0,25)	7 (4; 50)	TAK
		Ból głowy	9 (12,5)		2 (3,1)		4,50 (0,93; 21,66)	0,09 (0,01; 0,18)	11 (5; 100)	TAK
		Zaburzenia smaku	4 (5,6)		3 (4,6)		1,22 (0,26; 5,65)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
		Niedoczulica	4 (5,6)		1 (1,5)		3,76 (0,41; 34,58)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Ogółem ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Parestezja	4 (5,6)		2 (3,1)		1,85 (0,33; 10,47)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
		Sedacja^^	6 (8,3)		1 (1,5)		5,82 (0,68; 49,69)	0,07 (-0,0026; 0,14)	n/d	NIE
		Senność^^	1 (1,4)		3 (4,6)		0,29 (0,03; 2,87)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika										
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Zawroty głowy**	8 (11,1)	72	2 (3,1)	65	3,94 (0,80; 19,27)	0,08 (-0,0035; 0,16)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Nadciśnienie tętnicze (skurczowe BP ≥ 180 mm Hg)	2 (2,8)	72	1 (1,5)	65	1,83 (0,16; 20,65)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
		Nadciśnienie tętnicze (rozkurczowe BP ≥ 100 mm Hg)	7 (9,7)	72	3 (4,6)	65	2,23 (0,55; 8,99)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Nudności	13 (18,1)	72	3 (4,6)	65	4,55 (1,23; 16,79)	0,13 (0,03; 0,24)	7 (4; 33)	TAK
		Niedoczulica jamy ustnej	5 (6,9)		0 (0,0)		7,10 (1,20; 42,19)	0,07 (0,01; 0,13)	14 (7; 100)	TAK
		Wymioty	5 (6,9)		1 (1,5)		4,78 (0,54; 42,01)	0,05 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Zmęczenie	9 (12,5)	72	5 (7,7)	65	1,71 (0,54; 5,41)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)</i>	28 dni	Zwiększone ciśnienie krwi	9 (12,5)	72	3 (4,6)	65	2,95 (0,76; 11,42)	0,08 (-0,01; 0,17)	n/d	NIE

*zawroty głowy nieukładowe (ang. *dizziness*)

**zawroty głowy pochodzenia obwodowego (ang. *vertigo*)

^zdarzenie raportowane u chorych, u których w chwili włączenia do badania nie stwierdzono myśli samobójczych

^^zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w fazie indukcji

3.14. Ocena bezpieczeństwa ESK+AD względem PLC+AD na podstawie badań długoterminowych

3.14.1. Ocena bezpieczeństwa ESK na podstawie badania SUSTAIN-1

Bezpieczeństwo esketaminy zostało ocenione na podstawie badania długoterminowego SUSTAIN-1 (Daly 2019).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.1.1. Zgony

W badaniu SUSTAIN-1 nie odnotowano zgonów w żadnej z badanych grup.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 73.
Częstość występowania zgonów w grupie stosującej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
SUSTAIN-1 (Daly 2019)	n/o*	Zgon	0 (0,0)	152	0 (0,0)	145	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

*faza podtrzymania dawki miała zmienny czas trwania, okres obserwacji wynosił łącznie 123 tygodnie (od 6 października 2015 r. do 15 lutego 2018 r.), w tym: 4-tygodniowa faza badań przesiewowych i obserwacji prospektywnej, 4-tygodniowa otwarta faza indukcyjna, 12-tygodniowa faza optymalizacji, faza podtrzymania od 16. tygodnia (zmienny czas trwania), 2-tygodniowa faza obserwacji po leczeniu

3.14.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu SUSTAIN-1 ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 6 chorych z grupy ESK + AD (zdarzenia te wystąpiły w fazie indukcyjnej). Nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń

niepożądanych uznanych za związanych z ESK podczas fazy optymalizacji lub podtrzymania dawki.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 74.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Faza badania	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	28 dni	Ogółem**	Faza indukcji	6 (3,9)***	152	b/d	145	n/o	n/o	b/d
	12 tyg.		Faza optymalizacji	0 (0,0)		b/d		n/o	n/o	b/d
	n/o*		Faza podtrzymania dawki							

*faza podtrzymania dawki miała zmienny czas trwania, okres obserwacji wynosił łącznie 123 tygodnie (od 6 października 2015 r. do 15 lutego 2018 r.), w tym: 4-tygodniowa faza badań przesiewowych i obserwacji prospektywnej, 4-tygodniowa otwarta faza indukcyjna, 12-tygodniowa faza optymalizacji, faza podtrzymania od 16. tygodnia (zmienny czas trwania), 2-tygodniowa faza obserwacji po leczeniu

**ciężkie zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z badanym lekiem

***były to: zaburzenia równowagi autonomicznego układu nerwowego, dezorientacja, hipotermia, udar lakunarny, sedacja, proste napady częściowe i myśli samobójcze).

3.14.1.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu *SUSTAIN-1* 7 chorych doświadczyło ≥ 1 zdarzenia niepożądanego podczas fazy podtrzymującej, co doprowadziło do przerwania podawania badanego leku donosowego 4 (2,6%) z 152 chorych w grupie ESK + AD (pogłębiająca się depresja – 3 chorych; przemijający lęk i stan splątania – 1 chory), oraz 3 (2,1%) ze 145 chorych w grupie PLC + AD (pogarszająca się depresja w każdym przypadku). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 75.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	n/o*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	4 (2,6)**	152	3 (2,1)** *	145	1,28 (0,28; 5,82)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE

*faza podtrzymania dawki miała zmienny czas trwania, okres obserwacji wynosił łącznie 123 tygodnie (od 6 października 2015 r. do 15 lutego 2018 r.), w tym: 4-tygodniowa faza badań przesiewowych i obserwacji prospektywnej, 4-tygodniowa otwarta faza indukcyjna, 12-tygodniowa faza optymalizacji, faza podtrzymania od 16. tygodnia (zmienny czas trwania), 2-tygodniowa faza obserwacji po leczeniu
 **pogarszająca się depresja u 3 chorych oraz niepokój i stan splątania (przemijający) u 1 chorego
 ***pogarszająca się depresja

3.14.1.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *SUSTAIN-1* pięć najczęstszych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w grupie ESK + AD w fazie podtrzymującej to: zaburzenia smaku, zawroty głowy (zaburzenia ucha i błędnika), dysocjacja, senność oraz zawroty głowy (zaburzenia układu nerwowego). Większość zdarzeń niepożądanych była o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, obserwowana po podaniu dawki i na ogół ustępowała tego samego dnia. Nie obserwowano przypadków depresji oddechowej ani śródmiąższowego zapalenia pęcherza.

Poniższe tabele prezentują szczegółowe wyniki.

Tabela 76.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	n/o*	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	11 (7,2)	152	12 (8,3)	145	0,86 (0,37; 2,03)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	n/o*	Dysocjacja	35 (23,0)	152	0 (0,0)	145	9,09 (4,50; 18,39)	0,23 (0,16; 0,30)	4 (3; 6)	TAK
		Lęk	12 (7,9)		5 (3,4)		2,40 (0,82; 6,99)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
		Stan splątania	9 (5,9)		0 (0,0)		7,45 (1,98; 28,03)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	n/o*	Zaburzenia smaku	41 (27,0)	152	10 (6,9)	145	4,99 (2,39; 10,40)	0,20 (0,12; 0,28)	5 (3; 8)	TAK
		Senność	32 (21,1)		3 (2,1)		12,62 (3,77; 42,25)	0,19 (0,12; 0,26)	5 (3; 8)	TAK
		Zawroty głowy**	31 (20,4)		7 (4,8)		5,05 (2,15; 11,88)	0,16 (0,08; 0,23)	6 (4; 12)	TAK
		Ból głowy	27 (17,8)		14 (9,7)		2,02 (1,01; 4,03)	0,08 (0,004; 0,16)	12 (6; 250)	TAK
		Parestezja	11 (7,2)		0 (0,0)		7,56 (2,27; 25,15)	0,07 (0,03; 0,12)	14 (8; 33)	TAK
		Ortostatyczne zawroty głowy	10 (6,6)		3 (2,1)		3,33 (0,90; 12,37)	0,05 (-0,001; 0,09)	n/d	NIE
		Sedacja	10 (6,6)		1 (0,7)		10,14 (1,28; 80,26)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
		Niedoczulica	9 (5,9)		0 (0,0)		7,45 (1,98; 28,03)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	n/o*	Niewyraźne widzenie	24 (15,8)	152	1 (0,7)	145	27,00 (3,60; 202,42)	0,15 (0,09; 0,21)	6 (4; 11)	TAK
		Podwójne widzenie	9 (5,9)		0 (0,0)		7,45 (1,98; 28,03)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ucha i błędnika										
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	n/o*	Zawroty głowy***	38 (25,0)	152	8 (5,5)	145	5,71 (2,56; 12,73)	0,19 (0,12; 0,27)	5 (3; 8)	TAK
Zaburzenia naczyniowe										
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	n/o*	Nadciśnienie skurczowe (≥110 mm Hg)	1 (0,7)	152	0 (0,0)	145	7,06 (0,14; 356,01)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Nadciśnienie rozkurczowe (≥180 mm Hg)	2 (1,3)		0 (0,0)		7,10 (0,44; 114,19)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	n/o*	Dyskomfort w jamie nosowej	11 (7,2)	152	4 (2,8)	145	2,75 (0,86; 8,84)	0,04 (-0,004; 0,09)	n/d	NIE
		Podrażnienie gardła	8 (5,3)		1 (0,7)		8,00 (0,99; 64,79)	0,05 (0,01; 0,08)	20 (12; 100)	TAK
		Depresja oddechowa	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	n/o*	Nudności	25 (16,4)	152	1 (0,7)	145	28,35 (3,79; 212,19)	0,16 (0,10; 0,22)	6 (4; 10)	TAK
		Niedoczulica jamy ustnej	20 (13,2)		0 (0,0)		8,07 (3,26; 19,97)	0,13 (0,08; 0,19)	7 (5; 12)	TAK
		Wymioty	10 (6,6)		1 (0,7)		10,14 (1,28; 80,26)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
		Parestezja jamy ustnej	8 (5,3)		1 (0,7)		8,00 (0,99; 64,79)	0,05 (0,01; 0,08)	20 (12; 100)	TAK
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	n/o*	Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	152	0 (0,0)	145	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>SUSTAIN-1 (Daly 2019)</i>	n/o*	Zwiększone ciśnienie krwi	10 (6,6)	152	5 (3,4)	145	1,97 (0,66; 5,92)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE

*faza podtrzymania dawki miała zmienny czas trwania, okres obserwacji wynosił łącznie 123 tygodnie (od 6 października 2015 r. do 15 lutego 2018 r.), w tym: 4-tygodniowa faza badań przesiewowych i obserwacji prospektywnej, 4-tygodniowa otwarta faza indukcyjna, 12-tygodniowa faza optymalizacji, faza podtrzymania od 16. tygodnia (zmienny czas trwania), 2-tygodniowa faza obserwacji po leczeniu

**zawroty głowy nieukładowe (ang. *dizziness*)

***zawroty głowy pochodzenia obwodowego (ang. *vertigo*)

3.14.2. Ocena bezpieczeństwa ESK na podstawie badania SUSTAIN-2

Bezpieczeństwo esketaminy zostało dodatkowo ocenione na podstawie badania długoterminowego SUSTAIN-2 (Wajs 2020). Wszystkie zdarzenia opisano jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zgonu;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania aerozolu do nosa;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia doustnym lekiem antydepresyjnym;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.2.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zgonu

W badaniu *SUSTAIN-2* odnotowano 2 zgony w fazie optymalizacji/podtrzymania dawki.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Faza badania	ESK + AD	
				n (%)	N
<i>SUSTAIN-2 (Wajs 2020)</i>	28 dni	Zgon	Faza indukcji	0 (0,0)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	2 (0,3)*	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	2 (0,2)*	802

*z dwóch zgłoszonych zgonów jeden chory, 60-letni mężczyzna, z historią nadciśnienia tętniczego i operacją żyły prawej kończyny dolnej, zmarł w 113. dniu badania (ostatnia dawka esketaminy: 108. dzień) z powodu ostrej niewydolności serca i układu oddechowego, które badacz uznał, że jest wątpliwe aby zdarzenie to było związane z leczeniem ESK. Druga chora, 55-letnia kobieta, zmarła w wyniku samobójstwa w 188. dniu badania (ostatnia dawka esketaminy: 176 dzień) podczas jej pierwszego epizodu depresyjnego. Badacz nie uznał, że było to zdarzenie związane z leczeniem esketaminą

3.14.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu *SUSTAIN-2* 17 (2,2%) chorych w fazie indukcji i 38 (6,3%) chorych w fazie optymalizacji/podtrzymania dawki doświadczyło ≥ 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia. Najczęściej w obu fazach ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły zaburzeń psychicznych: depresji (8 chorych), myśli i prób samobójczych (12 chorych) oraz lęku (2 chorych).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Faza badania	ESK + AD	
				n (%)	N
≥1 ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia					
<i>SUSTAIN-2 (Wajs 2020)</i>	28 dni	Ogółem	Faza indukcji	17 (2,2)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	38 (6,3)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	55 (6,9)*	802
Zaburzenia psychiczne u ≥2 chorych					
<i>SUSTAIN-2 (Wajs 2020)</i>	28 dni	Depresja	Faza indukcji	5 (0,6)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	3 (0,5)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	8 (1,0)	802
	28 dni	Myśli samobójcze	Faza indukcji	2 (0,3)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	4 (0,7)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	6 (0,7)	802
	28 dni	Próba samobójcza	Faza indukcji	4 (0,5)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	2 (0,3)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	6 (0,7)	802
	28 dni	Lęk	Faza indukcji	2 (0,3)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	0 (0,0)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	2 (0,2)	802
Zaburzenia żołądka i jelit u ≥2 chorych					
<i>SUSTAIN-2 (Wajs 2020)</i>	28 dni	Nieżyt żołądka i jelit	Faza indukcji	0 (0,0)	779

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Faza badania	ESK + AD	
				n (%)	N
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	2 (0,3)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	2 (0,2)	802
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
<i>SUSTAIN-2 (Wajs 2020)</i>	52 tyg.	Ogółem	Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	4 (0,5)**	802

*ciężkie TEAE odnotowano u 55 (6,9%) z 802 chorych, z czego 5 zdarzeń u 4 chorych badacz uznał za związane z ESK: myśli samobójcze (n = 1), próba samobójcza (n = 1), lęk i urojenia (oba u 1 chorego) oraz majaczenie (n = 1)

**4 chorych miało 6 ciężkich TEAE (po 1 chorym: odmiedniczkowe zapalenie nerek, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek i cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, czwarty chory miał zakażenie dróg moczowych i dodatkowo przeszedł operację w związku z wysiłkowym nietrzymaniem moczu i przetoki pęcherzowej), przy czym żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem esketaminą

3.14.2.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania aerozolu do nosa

W badaniu *SUSTAIN-2* zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania aerozolu do nosa wystąpiły u 76 (9,5%) chorych łącznie dla obu faz (6,8% w fazie indukcji i 3,8% w fazie optymalizacji/podtrzymania dawki). Najczęściej występujące zdarzenia (≥ 2 chorych) w obu fazach dotyczyły: lęku (9 chorych), myśli samobójczych (7 chorych), depresji, zawrotów głowy oraz zwiększonego ciśnienia krwi (ang. *dizziness*) (po 6 chorych).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do zaprzestania stosowania aerozolu do nosa

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Faza badania	ESK + AD	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania aerozolu do nosa					
<i>SUSTAIN-2 (Wajs 2020)</i>	28 dni	Ogółem	Faza indukcji	53 (6,8)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	23 (3,8)	603

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Faza badania	ESK + AD	
				n (%)	N
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	76 (9,5)	802
Zaburzenia psychiczne u ≥2 chorych					
<i>SUSTAIN-2 (Wajs 2020)</i>	28 dni	Lęk	Faza indukcji	9 (1,2)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	0 (0,0)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	9 (1,1)	802
	28 dni	Myśli samobójcze	Faza indukcji	3 (0,4)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	4 (0,7)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	7 (0,9)	802
	28 dni	Depresja	Faza indukcji	3 (0,4)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	3 (0,5)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	6 (0,7)	802
	28 dni	Dysocjacja	Faza indukcji	5 (0,6)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	0 (0,0)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	5 (0,6)	802
	28 dni	Próba samobójcza	Faza indukcji	1 (0,1)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	1 (0,2)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	2 (0,2)	802
	28 dni	Sedacja	Faza indukcji	2 (0,3)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	0 (0,0)	603

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Faza badania	ESK + AD	
				n (%)	N
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	2 (0,2)	802
Zaburzenia układu nerwowego u ≥2 chorych					
<i>SUSTAIN-2 (Wajs 2020)</i>	28 dni	Zawroty głowy*	Faza indukcji	6 (0,8)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	0 (0,0)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	6 (0,7)	802
	28 dni	Ból głowy	Faza indukcji	2 (0,3)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	0 (0,0)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	2 (0,2)	802
	28 dni	Senność	Faza indukcji	2 (0,3)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	0 (0,0)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	2 (0,2)	802
Zaburzenia ucha i błędnika u ≥2 chorych					
<i>SUSTAIN-2 (Wajs 2020)</i>	28 dni	Zawroty głowy**	Faza indukcji	1 (0,1)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	1 (0,2)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	2 (0,2)	802
Zaburzenia naczyniowe u ≥2 chorych					
<i>SUSTAIN-2 (Wajs 2020)</i>	28 dni	Nadciśnienie	Faza indukcji	2 (0,3)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	1 (0,2)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	3 (0,4)	802
Zaburzenia żołądka i jelit u ≥2 chorych					

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Faza badania	ESK + AD	
				n (%)	N
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Wymioty	Faza indukcji	3 (0,4)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	0 (0,0)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	3 (0,4)	802
	28 dni	Nudności	Faza indukcji	2 (0,3)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	0 (0,0)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	2 (0,2)	802
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej u ≥2 chorych					
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Osłabienie mięśni	Faza indukcji	4 (0,5)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	0 (0,0)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	4 (0,5)	802
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych u ≥2 chorych					
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Zwiększone ciśnienie krwi	Faza indukcji	4 (0,5)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	2 (0,3)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	6 (0,7)	802

*zawroty głowy nieukładowe (ang. *dizziness*)

**zawroty głowy pochodzenia obwodowego (ang. *vertigo*)

3.14.2.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania doustnego leku antydepresyjnego

W badaniu SUSTAIN-2 zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania doustnego leku antydepresyjnego wystąpiły u 33 (4,1%) chorych łącznie dla obu faz.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 80.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do zaprzestania stosowania doustnego leku antydepresyjnego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Faza badania	ESK + AD	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania doustnego leku antydepresyjnego					
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Ogółem	Faza indukcji	20 (2,6)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	14 (2,3)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	33 (4,1)	802

3.14.2.5. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu SUSTAIN-2 zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u 723 (90,1%) z 802 chorych łącznie dla obu faz. Najczęściej dla obu faz (u \geq 20% chorych) zgłaszane zdarzenia to: zawroty głowy (ang. *dizziness*) (32,9%), dysocjacja (27,6%), nudności (25,1%) oraz ból głowy (24,9%).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 81.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Faza badania	ESK + AD	
				n (%)	N
\geq 1 zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia					
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Ogółem	Faza indukcji	653 (83,8)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	516 (85,6)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	723 (90,1)	802
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze u \geq 10% chorych w połączonych fazach					
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni		Faza indukcji	19 (2,4)	779

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Faza badania	ESK + AD	
				n (%)	N
	48 tyg.	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	70 (11,6)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	82 (10,2)	802
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem					
<i>SUSTAIN-2 (Wajs 2020)</i>	52 tyg.	Zakażenie dróg moczowych ogółem	Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	65 (8,1)	802
<i>SUSTAIN-2 (Wajs 2020)</i>	28 dni	Zakażenie pęcherza moczowego	Faza indukcji	4 (0,5)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	1 (0,2)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	5 (0,6)	802
	28 dni	Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	Faza indukcji	0 (0,0)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	1 (0,2)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	1 (0,1)	802
Zaburzenia psychiczne u ≥10% chorych w połączonych fazach					
<i>SUSTAIN-2 (Wajs 2020)</i>	28 dni	Dysocjacja	Faza indukcji	182 (23,4)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	113 (18,7)	603
	52 tyg.	Myśli samobójcze	Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	221 (27,6)	802
		Zachowania samobójcze		114 (14,5)	784
				8 (1,0)	784
Zaburzenia układu nerwowego u ≥10% chorych w połączonych fazach					
<i>SUSTAIN-2 (Wajs 2020)</i>	28 dni	Zawroty głowy*	Faza indukcji	228 (29,3)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	135 (22,4)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	264 (32,9)	802
	28 dni	Ból głowy	Faza indukcji	137 (17,6)	779

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Faza badania	ESK + AD	
				n (%)	N
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	114 (18,9)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	200 (24,9)	802
	28 dni	Senność	Faza indukcji	94 (12,1)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	85 (14,1)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	134 (16,7)	802
	28 dni	Zaburzenia smaku	Faza indukcji	77 (9,9)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	54 (9,0)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	95 (11,8)	802
	28 dni	Niedoczulica	Faza indukcji	79 (10,1)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	40 (6,6)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	95 (11,8)	802
	Zaburzenia ucha i błędnika u ≥10% chorych w połączonych fazach				
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Zawroty głowy**	Faza indukcji	68 (8,7)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	43 (7,1)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	88 (11,0)	802
Zaburzenia serca ogółem					
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Tachykardia	Faza indukcji	6 (0,8)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	8 (1,3)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	13 (1,6)	802

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Faza badania	ESK + AD	
				n (%)	N
Zaburzenia naczyniowe ogółem					
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Nadciśnienie	Faza indukcji	13 (1,7)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	13 (2,2)	603
	52 tyg.	Ostre nadciśnienie tętnicze zaistniałe w trakcie leczenia (SBP \geq 180 lub DBP \geq 110 mm Hg)	Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	25 (3,1) 33 (4,1)***	802
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	52 tyg.	Depresja oddechowa	Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	0 (0,0)	802
Zaburzenia żołądka i jelit u \geq10% chorych w połączonych fazach					
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Nudności	Faza indukcji	157 (20,2)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	84 (13,9)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	201 (25,1)	802
	28 dni	Wymioty	Faza indukcji	56 (7,2)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	45 (7,5)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	87 (10,8)	802
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	52 tyg.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	136 (17,0)	802
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem					
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	28 dni	Zwiększone ciśnienie krwi	Faza indukcji	53 (6,8)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	46 (7,6)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	75 (9,4)	802
	28 dni		Faza indukcji	7 (0,9)	779

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Faza badania	ESK + AD	
				n (%)	N
	48 tyg.	Podwyższone skurczowe ciśnienie krwi	Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	8 (1,3)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	12 (1,5)	802
	28 dni	Podwyższone rozkurczowe ciśnienie krwi	Faza indukcji	12 (1,5)	779
	48 tyg.		Faza optymalizacji/podtrzymania dawki	15 (2,5)	603
	52 tyg.		Faza indukcji i optymalizacji/podtrzymania dawki	21 (2,6)	802

*zawroty głowy nieukładowe (ang. *dizziness*)

**zawroty głowy pochodzenia obwodowego (ang. *vertigo*)

***częstość występowania ostrego nadciśnienia tętniczego była liczbowo wyższa u chorych z nadciśnieniem w wywiadzie (16/220 [7,3%]) w porównaniu z chorymi bez nadciśnienia (17/582 [2,9%])

3.15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

3.15.1. Ocena na podstawie dokumentu PRAC

Do analizy włączono dwa dokumenty PRAC wydane w 2020 i 2021 roku.

W dokumentach wydanych w 2020 oraz 2021 roku wskazano na konieczność analizy danych pochodzących z krajowego rejestru ciąż prowadzonego dla leków psychiatrycznych (ang. *National Pregnancy Registry for Psychiatric Medications*, NPRPM) w celu dokładniejszego scharakteryzowania wpływu stosowania donosowej esketaminy w czasie ciąży na jej ogólny profil bezpieczeństwa oraz uzyskania informacji na temat częstości występowania poważnych wad rozwojowych [PRAC 2020, PRAC 2021] oraz oceny materiałów edukacyjnych dotyczących produktu leczniczego Spravato® (esketamina) (tj. poradników dla pracowników służby zdrowia, poradników dla chorych) jako dodatkowych środków minimalizacji ryzyka w Unii Europejskiej związanych ze zrozumieniem i zarządzaniem zidentyfikowanymi, istotnymi zagrożeniami związanymi z leczeniem esketaminą [PRAC 2020].

3.15.2. Ocena na podstawie dokumentu EMA 2019

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu EMA 2019.

Profil bezpieczeństwa przedstawiony na podstawie badań klinicznych wydaje się akceptowalny. Najistotniejszymi kwestiami bezpieczeństwa są natychmiastowe, przejściowe zmiany dysocjacyjne/percepcyjne po podaniu dawki, zdarzenia sercowo-naczyniowe (przemijający wzrost ciśnienia krwi) oraz senność i sedacja, które wymagają ścisłej obserwacji chorego przynajmniej przez pierwsze dwie godziny po donosowym podaniu esketaminy. Chociaż zdarzenia te miały na ogół nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, cięższe przypadki mogą wymagać natychmiastowej interwencji (np. nagłe nadciśnienie). Dlatego istotnym jest stałe monitorowanie chorych. U chorych ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi i mózgowo-naczyniowymi, w przypadku których wzrost ciśnienia tętniczego może być niebezpieczny, leczenie jest przeciwwskazane. Senność/sedacja może potencjalnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn oraz zwiększać ryzyko upadków lub niebezpiecznych zachowań, szczególnie w przypadku przedwczesnego wypisu chorego.

W trakcie badań klinicznych zaobserwowano sporadyczne przypadki prowadzące do przerwania leczenia. Fakt, że chorzy muszą pozostawać przez co najmniej 2 godziny pod obserwacją i nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do następnego dnia, jest wyraźnym obciążeniem związanym z tą opcją leczenia TRD. Ponadto EMA uznała, że wymóg stałej obecności lekarza przeszkolonego w zakresie RKO podczas sesji podawania produktu leczniczego Spravato® oraz dostępność sprzętu do resuscytacji dla wszystkich chorych może być zbyt rygorystycznym wymogiem, ograniczającym podawanie esketaminy w warunkach ambulatoryjnych oraz może uniemożliwić leczenie wielu chorym z TRD. Jednakże wszyscy chorzy muszą być odpowiednio monitorowani przez pracownika służby zdrowia pod kątem możliwego wystąpienia sedacji, objawów dysocjacji i nadciśnienia podczas każdej sesji podawania.

Ustalono krótko- i długoterminową skuteczność esketaminy w połączeniu z SSRI lub SNRI u chorych z TRD. Wyniki przynajmniej jednego krótkoterminowego podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania potwierdziły skuteczność przeciwdepresyjną esketaminy w połączeniu z doustnym antydepresantem (AD) w porównaniu z PLC z doustnym AD. Drugorzędowe punkty końcowe i analiza podgrup potwierdziły pozytywne wyniki. Wykazano utrzymywanie się działania przeciwdepresyjnego w otwartych badaniach klinicznych. W oparciu o całość danych, w tym statystycznie i klinicznie istotne różnice w porównaniu z placebo oraz wyraźne trendy zgodne z istotnymi wynikami, produkt leczniczy Spravato® uznano za skuteczny.

Uznano, że ogólny, krótkoterminowy profil bezpieczeństwa esketaminy jest scharakteryzowany na wystarczającym poziomie. Podanie donosowe ma akceptowalną tolerancję z ryzykiem możliwym do zarządzania, gdy leczenie jest stosowane pod nadzorem lekarza. Dostępne długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa nie wskazują na występujący w czasie trend w zakresie wpływu na funkcje poznawcze, skłonności samobójcze i objawy ze strony dolnych dróg moczowych, a także działań niepożądanych ze strony nerek i wątroby. Dotychczasowe dane dotyczące bezpieczeństwa z badań krótkoterminowych wskazują, że większość zdarzeń niepożądanych ma charakter przejściowy i można je leczyć.

Podczas leczenia esketaminą w podaniu donosowym należy wziąć pod uwagę możliwość nadużywania, zwłaszcza u podatnych chorych. Chociaż w badaniach klinicznych nie zaobserwowano sygnałów wskazujących na zwiększone ryzyko nadużywania, w ChPL położono nacisk na fakt, że leczenie esketaminą powinno być rozpoczęte przez psychiatrę

i może być podawane wyłącznie w warunkach klinicznych pod nadzorem. Ponadto na szczeblu krajowym należy wdrożyć program kontrolowanego dostępu.

Decyzję o wdrożeniu leczenia produktem leczniczym Spravato® powinna zostać podjęta przez psychiatrę.

Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych uznano, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Spravato® jest pozytywny.

3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *ChPL Spravato®* [*ChPL Spravato®*];
- *FDA 2019* [*FDA 2019*];
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

3.16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.16.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Nie wykazano skuteczności produktu leczniczego Spravato® w zapobieganiu samobójstwom, zmniejszaniu nasilenia myśli samobójczych ani zachowań samobójczych. Stosowanie produktu leczniczego Spravato® nie wyklucza konieczności hospitalizacji, jeśli jest to uzasadnione klinicznie, nawet gdy u chorych występuje poprawa po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Spravato®.

Podczas terapii chorzy powinni być pod ścisłym nadzorem, zwłaszcza chorzy z grup wysokiego ryzyka, szczególnie na początku leczenia i po zmianie dawki. Chorych (i ich opiekunów) należy poinformować o konieczności zwracania uwagi na każde pogorszenie stanu klinicznego, zachowania lub myśli samobójcze i nietypowe zmiany w zachowaniu oraz o konieczności natychmiastowego zasięgnięcia porady lekarza, jeśli objawy te wystąpią.

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do momentu wystąpienia znaczącej remisji, dlatego chorych należy dokładnie obserwować. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększać się we wczesnych etapach zdrowienia. Wiadomo, że chorzy ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub wykazujący znaczące nasilenie myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia, są bardziej narażeni na myśli samobójcze lub próby samobójcze i powinni być uważnie obserwowani w trakcie leczenia.

Zaburzenia neuropsychiatryczne i motoryczne

Podczas badań klinicznych zgłaszano, że produkt leczniczy Spravato® powoduje senność, sedację, objawy dysocjacyjne, zaburzenia percepcji, zawroty głowy, uczucie wirowania i lęk. Działania te mogą upośledzać uwagę, osąd, myślenie, szybkość reakcji i zdolności motoryczne. Podczas każdej sesji leczenia chorzy powinni być obserwowani przez pracownika ochrony zdrowia, aby ocenić, kiedy chory jest stabilny na podstawie oceny klinicznej.

Depresja oddechowa

Po szybkim, dożylnym wstrzyknięciu dużych dawek esketaminy lub ketaminy stosowanych w znieczuleniu, może wystąpić depresja oddechowa. W badaniach klinicznych esketaminy w aerozolu do nosa (produkt leczniczy Spravato®) nie zaobserwowano żadnego przypadku depresji oddechowej; zgłaszano rzadkie przypadki głębokiej sedacji. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Spravato® z lekami działającymi depresyjnie na OUN może zwiększać ryzyko sedacji. Konieczna jest dokładna obserwacja, czy nie występują objawy sedacji i depresji oddechowej.

Wpływ na ciśnienie krwi

Produkt leczniczy Spravato® może powodować przejściowe zwiększenie skurczowego i (lub) rozkurczowego ciśnienia krwi, które osiąga wartość maksymalną po około 40 minutach od podania produktu leczniczego i trwa około 1-2 godzin. Po każdej sesji leczenia może wystąpić znaczny wzrost ciśnienia krwi. Produkt leczniczy Spravato® jest przeciwwskazany u chorych, u których wzrost ciśnienia krwi lub ciśnienia śródczaszkowego stwarza poważne ryzyko. Przed przepisaniem produktu leczniczego Spravato® należy dokładnie zbadać chorych z innymi chorobami sercowo-naczyniowymi i mózgowo-naczyniowymi, aby określić czy potencjalne korzyści ze stosowania produktu leczniczego Spravato® przeważają nad ryzykiem. U chorych,

u których ciśnienie tętnicze przed podaniem dawki uważa się za podwyższone (ogólna zasada: >140/90 mmHg u chorych w wieku <65 lat i >150/90 mmHg u chorych w wieku ≥65 lat), zaleca się dostosowanie stylu życia i (lub) farmakoterapii, w celu obniżenia ciśnienia krwi przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Spravato®. Jeśli ciśnienie krwi jest podwyższone przed podaniem produktu leczniczego Spravato®, decyzja o opóźnieniu terapii tym produktem leczniczym powinna uwzględniać równowagę korzyści i ryzyka u konkretnego chorego. Po podaniu dawki należy monitorować ciśnienie krwi. Należy mierzyć ciśnienie krwi około 40 minut po podaniu dawki, a następnie, zgodnie z potrzebą kliniczną, aż do spadku wartości. Jeśli ciśnienie krwi pozostaje podwyższone przez dłuższy czas, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem doświadczonym w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Chorzy, u których wystąpią objawy przełomu nadciśnieniowego, powinni zostać natychmiast przekazani na oddział intensywnej opieki medycznej.

Chorzy z istotnymi klinicznie lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego

Podawanie produktu leczniczego Spravato® można rozpoczynać u chorych z klinicznie istotnymi lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego, tylko jeśli korzyści przewyższają ryzyko. Tym chorym produkt leczniczy Spravato® należy podawać w warunkach, w których dostępny jest odpowiedni sprzęt do resuscytacji oraz pracownicy ochrony zdrowia przeszkoleni w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Przykładowe stany, które należy dokładnie rozważyć:

- istotna niewydolność płuc, w tym POChP;
- bezdech senny z chorobliwą otyłością (BMI ≥35);
- chorzy z niekontrolowaną brady- lub tachyarytmią, które prowadzą do niestabilności hemodynamicznej;
- chorzy z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie; Ci chorzy przed podaniem dawki powinni być stabilni klinicznie, bez objawów sercowych;
- hemodynamicznie istotna choroba zastawek serca lub niewydolność serca (klasy III-IV wg New York Heart Association (NYHA)).

Nadużywanie, uzależnienie, odstawienie narkotyków

Osoby z nadużywaniem lub uzależnieniem od narkotyków w wywiadzie mogą być bardziej narażone na nadużywanie i niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Spravato®. Przed przepisaniem produktu leczniczego Spravato® należy ocenić u każdego chorego ryzyko

nadużyć lub niewłaściwego stosowania i obserwować każdego chorego otrzymującego esketaminę, pod kątem rozwoju zachowań lub stanów nadużywania lub niewłaściwego stosowania, w tym zachowań związanych z poszukiwaniem narkotyków podczas terapii.

Zgłaszano uzależnienie i tolerancję w przypadku przedłużonego stosowania ketaminy. U osób, które były uzależnione od ketaminy, zgłaszano objawy odstawienia, takie jak: głód leku, lęk, drżenie, pocenie się i kołatanie serca po odstawieniu ketaminy.

Ketamina, mieszanina racemiczna arketaminy i esketaminy, jest produktem leczniczym, którego nadużywanie było zgłaszane. Możliwości nadużyć, niewłaściwego stosowania i rekreacyjnego wykorzystania produktu leczniczego Spravato® są zminimalizowane, ponieważ podawanie produktu odbywa się pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia. Produkt leczniczy Spravato® zawiera esketaminę i może podlegać nadużyciu i zmianie zastosowania.

Inne grupy chorych z ryzykiem

Produkt leczniczy Spravato® należy stosować ostrożnie u chorych z następującymi stanami:

- psychoza obecna lub w wywiadzie;
- mania lub choroba afektywna dwubiegunowa obecna lub w wywiadzie;
- nadczynność tarczycy, która jest nieodpowiednio leczona;
- uraz mózgu, encefalopatia nadciśnieniowa, terapia dokanałowa z zastawkami komorowymi lub dowolny inny stan, związany ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym w wywiadzie.

Chorych tych należy dokładnie ocenić przed przepisaniem produktu leczniczego Spravato®, a leczenie można rozpocząć tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze)

U chorych w podeszłym wieku, leczonych produktem leczniczym Spravato®, istnieje większe ryzyko upadku po uruchomieniu, dlatego należy ich uważnie obserwować.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na spodziewane zwiększenie ekspozycji i brak doświadczenia klinicznego, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Spravato® u chorych z niewydolnością wątroby klasy C (ciężką) wg Child Pugh. Zgłaszano hepatotoksyczność podczas przewlekłego

stosowania ketaminy, dlatego nie można wykluczyć możliwości wystąpienia takiego efektu w wyniku długotrwałego stosowania produktu leczniczego Spravato®.

Objawy ze strony układu moczowego

Podczas stosowania produktu leczniczego Spravato® zgłaszano objawy ze strony dróg moczowych i pęcherza moczowego. Zaleca się obserwowanie objawów ze strony dróg moczowych i pęcherza moczowego w trakcie leczenia i konsultację z odpowiednim lekarzem, gdy objawy się utrzymują.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Spravato® nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących antykoncepcji.

Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Spravato®, należy przerwać leczenie i jak najszybciej poinformować pacjentkę o ryzyku dla płodu i innych opcjach klinicznych/terapeutycznych. Badania na zwierzętach wykazały, że ketamina, mieszanina racemiczna arketaminy i esketaminy, indukuje neurotoksyczność u rozwijających się płodów. Nie można wykluczyć podobnego ryzyka z esketaminą. Jednakże brak jest danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania esketaminy u kobiet w ciąży.

Nie wiadomo, czy esketamina przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/powstrzymać się od leczenia produktem leczniczym Spravato®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Badania na zwierzętach wykazały, że esketamina nie wpływa negatywnie na płodność ani na zdolności rozrodcze.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Spravato® ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W badaniach klinicznych stwierdzono, że produkt leczniczy Spravato® powoduje senność, sedację, objawy dysocjacyjne, zaburzenia percepcji, zawroty głowy, uczucie wirowania i lęk. Przed podaniem produktu leczniczego Spravato® należy pouczyć chorych, aby nie wykonywali potencjalnie niebezpiecznych czynności, wymagających

całkowitej czujności umysłowej i koordynacji ruchowej, takich jak prowadzenie pojazdu lub obsługiwane maszyn, aż do następnego dnia po spokojnie przespanej nocy.

3.16.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u chorych leczonych produktem leczniczym Spravato[®] były: dysocjacja (27%), bóle i zawroty głowy (odpowiednio 23% i 31%), senność (18%), zaburzenia smaku (18%), niedoczulica (11%), uczucie wirowania (16%), nudności (27%), wymioty (11%), a także zwiększone ciśnienie krwi (10%).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) oraz o częstości nieznaney działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Spravato[®].

Tabela 82.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Spravato[®]

	Esketamina	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	Dysocjacja	Bardzo często
	Lęk, nastrój euforyczny, stan splątania, derealizacja, drażliwość, omamy, w tym omamy wzrokowe, pobudzenie, złudzenie, atak paniki, zmienione poczucie czasu	Często
	Opóźnienie psychoruchowe, niepokój emocjonalny, dysforia	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy, senność, zaburzenia smaku, niedoczulica	Bardzo często
	Parestezje, sedacja, drżenie, upośledzenie umysłowe, letarg, dyzartria, zaburzenia uwagi	Często
	Oczopląs, nadpobudliwość psychomotoryczna	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Uczucie wirowania	Bardzo często
	Szum w uszach, nadwrażliwość słuchowa	Często
Zaburzenia serca	Tachykardia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dyskomfort w jamie nosowej, podrażnienie gardła, ból jamy ustnej i gardła, suchość w jamie nosowej w tym strupy w jamie nosowej, świąd nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Bardzo często

	Esketamina	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Niedoczulica jamy ustnej, suchość w ustach	Często
	Nadmierne wydzielanie śliny	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórne	Nadmierna potliwość	Często
	Zimne poty	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstomocz, dyzuria, nagła potrzeba oddawania moczu	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmienione samopoczucie, uczucie upojenia alkoholowego, astenia, płacz, uczucie zmiany temperatury ciała	Często
	Zaburzenia chodu	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększone ciśnienie krwi	Bardzo często

3.16.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Dysocjacja

Dysocjacja (27%) była jednym z najczęstszych działań psychologicznych esketaminy. Inne związane stany obejmowały: derealizację (2,2%), depersonalizację (2,2%), złudzenia (1,3%) i zaburzenia postrzegania czasu (1,2%). Te działania niepożądane zgłaszano jako przemijające i samoograniczające się, i występowały w dniu podania. Dysocjację o nasileniu ciężkim zgłaszano w badaniach u mniej niż 4% badanych. Objawy dysocjacji zazwyczaj ustępowały po 1,5 godziny od podania dawki, a ich nasilenie z czasem zmniejszało się przy kontynuacji terapii.

Sedacja/senność

Działania niepożądane, takie jak sedacja (9,3%) i senność (18,2%), miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane, występowały w dniu podania i ustępowały samoistnie tego samego dnia. Działanie uspokajające zazwyczaj ustępowało po 1,5 godziny od podania dawki. Wskaźniki senności były stosunkowo stabilne w czasie, podczas długoterminowego leczenia. W przypadkach sedacji nie obserwowano objawów zaburzeń oddechowych, a parametry hemodynamiczne (w tym parametry życiowe i saturacja tlenem) pozostawały w zakresie normy.

Zmiany ciśnienia krwi

W badaniach klinicznych terapii dużego zaburzenia depresyjnego opornego na leczenie, zwiększenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (SBP i DBP) w czasie wynosiło około 7 do 9 mmHg dla SBP i 4 do 6 mmHg dla DBP po 40 minutach od podania dawki i 2 do 5 mmHg dla SBP i 1 do 3 mmHg dla DBP po 1,5 godziny od podania dawki, u chorych otrzymujących produkt leczniczy Spravato® w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi (AD). Częstość istotnie nieprawidłowego zwiększenia ciśnienia krwi SBP (zwiększenie o ≥ 40 mmHg) wynosiła od 8% (<65 lat) do 17% (≥ 65 lat), a DBP (zwiększenie o ≥ 25 mmHg) od 13% (<65 lat) do 14% (≥ 65 lat) u chorych otrzymujących esketaminę i doustne leki przeciwdepresyjne. Częstość zwiększenia SBP (≥ 180 mmHg) wynosiła 3%, a DBP (≥ 110 mmHg) wynosiła 4%.

Zaburzenia funkcji poznawczych i pamięci

Zgłaszano zaburzenia funkcji poznawczych i pamięci podczas długotrwałego stosowania ketaminy lub nadużywania narkotyków. Efekty te nie nasilały się z czasem i były odwracalne po odstawieniu ketaminy. W długoterminowych badaniach klinicznych oceniano w czasie wpływ esketaminy w postaci aerozolu do nosa na funkcjonowanie poznawcze i pozostawało ono stabilne.

Objawy ze strony układu moczowego

Zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego podczas codziennego i długotrwałego stosowania ketaminy w dużych dawkach. W badaniach klinicznych z esketaminą nie stwierdzono przypadków śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego, jednak zaobserwowano wyższy odsetek objawów z dolnych dróg moczowych (częstomocz, bolesne oddawanie moczu, potrzeba nagłego oddania moczu, moczenie nocne i zapalenie pęcherza moczowego) u chorych leczonych esketaminą, w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo.

3.16.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2019 roku wskazano na następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- sedacja;
- dysocjacja;
- nadużywanie i niewłaściwe stosowanie;
- myśli i zachowania samobójcze u nastolatków i młodych dorosłych;
- zwiększenie ciśnienia krwi;
- upośledzenie funkcji poznawczych;
- upośledzona zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn;
- wrzodziejące lub śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego;
- toksyczność dla zarodka i płodu.

Sedacja

W badaniach klinicznych u 49% do 61% chorych leczonych produktem leczniczym Spravato® wystąpiła sedacja zweryfikowana na podstawie skali MOAA/S (ang. *Modified Observer's Alertness/Sedation scale*) oraz u 0,3% chorych leczonych produktem leczniczym Spravato® wystąpiła utrata przytomności (wynik MOAA/S równy 0).

Ze względu na możliwość opóźnionej lub przedłużonej sedacji, chorzy muszą być monitorowani przez pracownika służby zdrowia przez co najmniej 2 godziny na każdej sesji leczenia, a następnie każdy chory musi zostać poddany ocenie czy jest stabilny klinicznie i gotowy do opuszczenia placówki opieki zdrowotnej.

Należy dokładnie obserwować występowanie sedacji podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Spravato® z lekami działającymi depresyjnie na OUN.

Dysocjacja

Najczęstszymi psychologicznymi skutkami przyjmowania produktu leczniczego Spravato® były zmiany dysocjacyjne lub percepcyjne (w tym zniekształcenie czasu, przestrzeni i omamy), derealizacja i depersonalizacja (61% do 75% chorych leczonych produktem leczniczym Spravato® doświadczyło przejściowych dysocjacyjnych lub percepcyjnych zmian w oparciu

o skalę CADSS (ang. *Clinician Administered Dissociative Symptoms Scale*). Biorąc pod uwagę potencjał produktu leczniczego Spravato[®] do wywoływania efektów dysocjacyjnych, należy wcześniej dokładnie ocenić chorych z psychozą, przed zastosowaniem tego produktu leczniczego. Leczenie należy rozpoczynać tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

Ze względu na ryzyko dysocjacji, chorzy muszą być monitorowani przez pracownika służby zdrowia przez co najmniej 2 godziny na każdej sesji terapeutycznej, a następnie poddani ocenie w celu ustalenia, czy są stabilni klinicznie i gotowi do opuszczenia placówki opieki zdrowotnej.

Nadużywanie i niewłaściwe stosowanie

Produkt leczniczy Spravato[®] zawiera esketaminę, która może być nadużywana, a także niewłaściwie stosowana.

Przed przepisaniem produktu leczniczego Spravato[®] należy ocenić ryzyko nadużycia lub niewłaściwego użycia u każdego chorego oraz monitorować wszystkich chorych stosujących esketaminę pod kątem rozwoju tych zachowań lub stanów, w tym zachowań związanych z poszukiwaniem leku, podczas terapii.

Należy skontaktować się z odpowiednimi lokalnymi służbami w celu uzyskania informacji dotyczących zapobiegania i wykrywania nadużyć lub niewłaściwego stosowania produktu leczniczego Spravato[®]. Osoby z historią nadużywania narkotyków lub uzależnienia są bardziej narażone na możliwość nadużycia/niewłaściwego stosowania. W związku z powyższym, rozpoczęcie leczenia należy dokładnie rozważyć u chorych z zaburzeniami związanymi z używaniem substancji w wywiadzie i wykazujących oznaki nadużywania lub uzależnienia.

Myśli i zachowania samobójcze u nastolatków i młodych dorosłych

W zbiorczych analizach badań leków przeciwdepresyjnych (SSRI i inne grupy leków przeciwdepresyjnych) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które obejmowały około 77 000 dorosłych chorych i 4 500 dzieci (produkt leczniczy Spravato[®] nie jest zatwierdzony do stosowania u dzieci), częstość występowania myśli i zachowań samobójczych u chorych w wieku ≤24 lat była większa niż u chorych otrzymujących placebo.

Zaobserwowano występowanie znacznych różnic dotyczących ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych w przypadku leków przeciwdepresyjnych, ale w przypadku większości stwierdzono zwiększone ryzyko u młodych chorych. Zaobserwowano także różnice

w bezwzględny ryzyku wystąpienia myśli i zachowań samobójczych w różnych wskazaniach, przy czym najwyższa częstość występowania dotyczyła chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (MDD).

Nie wiadomo czy ryzyko występowania myśli i zachowań samobójczych u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych przedłuża się na dłuższy okres stosowania esketaminy, tj. >4 miesięcy. Istnieją jednak dowody pochodzące z badań dotyczących okresu podtrzymującego, w których udział brali dorośli z MDD, na to, że leki przeciwdepresyjne opóźniają nawrót depresji, a sama depresja jest czynnikiem ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych.

Należy monitorować wszystkich chorych leczonych lekami przeciwdepresyjnymi pod kątem pogorszenia stanu klinicznego i wystąpienia myśli i zachowań samobójczych, zwłaszcza podczas pierwszych kilku miesięcy terapii lekowej i podczas zmiany dawkowania.

Należy zalecić członkom rodziny lub opiekunom chorych monitorowanie zmian w ich zachowaniu, a w razie ich wystąpienia powiadomienie lekarza. Należy rozważyć zmianę schematu leczenia, w tym ewentualne odstawienie produktu leczniczego Spravato® i/lub jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwdepresyjnych u chorych, u których depresja stale się pogarsza lub u których pojawiają się myśli lub zachowania samobójcze.

Wzrost ciśnienia krwi

Produkt leczniczy Spravato® powoduje wzrost skurczowego i/lub rozkurczowego ciśnienia krwi we wszystkich zalecanych dawkach. Maksymalny wzrost ciśnienia następuje około 40 minut po przyjęciu produktu leczniczego i trwa około 4 godziny.

Okolo 8% do 17% chorych leczonych produktem leczniczym Spravato® oraz 1% do 3% chorych otrzymujących placebo doświadczyło wzrostu ciśnienia skurczowego o ponad 40 mmHg i/lub 25 mmHg ciśnienia rozkurczowego w ciągu pierwszych 1,5 godziny po podaniu, co najmniej raz w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia. Znaczny wzrost ciśnienia krwi może wystąpić po każdej podanej dawce, nawet jeśli przy poprzednich podaniach obserwowano mniejsze skutki we wzroście ciśnienia krwi. Produkt leczniczy Spravato® jest przeciwwskazany u chorych, u których wzrost ciśnienia tętniczego lub ciśnienia wewnątrzczaszkowego stwarza poważne ryzyko (np. u chorych z tętniakiem naczyniowym, malformacją tętniczo-żylną, krwotokiem śródmózgowym w wywiadzie). Przed przepisaniem produktu leczniczego Spravato® należy dokładnie zbadać chorych z innymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi

i mózgowo-naczyniowymi, aby ustalić, czy potencjalne korzyści ze stosowania produktu leczniczego Spravato® przewyższają ryzyko.

Należy ocenić ciśnienie krwi przed podaniem produktu leczniczego Spravato®. U chorych, których ciśnienie krwi było wcześniej podwyższone (ogólna zasada >140/90 mmHg) decyzja o opóźnieniu leczenia produktem leczniczym Spravato® powinna zostać podjęta uwzględniając indywidualny bilans korzyści i ryzyka dla chorych.

Zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego przez co najmniej 2 godziny po podaniu produktu leczniczego Spravato®. Należy zmierzyć ciśnienie krwi około 40 minut po podaniu oraz jeżeli jest to uzasadnione klinicznie, aż do spadku wartości. Jeśli ciśnienie krwi pozostaje wysokie, należy niezwłocznie poszukać pomocy wśród lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nadciśnienia krwi. Chorych, u których wystąpiły objawy przełomu nadciśnieniowego (np. ból w klatce piersiowej, duszność) lub encefalopatia nadciśnieniowa (np. nagły silny ból głowy, zaburzenia widzenia, drgawki, ograniczenie świadomości lub ogniskowe deficyty neurologiczne), należy niezwłocznie skierować na pogotowie ratunkowe. Warto zaznaczyć, że również w ChPL Spravato® wskazano, że po podaniu produktu leczniczego należy ponownie zmierzyć ciśnienie po okresie około 40 minut od podania. Chorzy muszą pozostawać pod obserwacją pracownika ochrony zdrowia dopóki ich stan nie zostanie uznany za klinicznie stabilny i dopuszczający opuszczenie placówki ochrony zdrowia.

Należy dokładnie monitorować ciśnienie krwi podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Spravato® z lekami psychostymulującymi lub inhibitorami monoaminoooksydazy (MAOI).

U chorych z encefalopatią nadciśnieniową w wywiadzie, uzasadnione jest wzmożone monitorowanie chorych, w tym częstsze badanie ciśnienia krwi i ocena objawów, ponieważ ci chorzy wykazują zwiększone ryzyko rozwoju encefalopatii z nawet niewielkim wzrostem ciśnienia krwi.

Upośledzenie funkcji poznawczych

Krótkoterminowe upośledzenie funkcji poznawczych

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników pojedyncza dawka produktu leczniczego Spravato® spowodowała obniżenie funkcji poznawczych 40 minut po podaniu. W porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo, u osób otrzymujących produkt leczniczy Spravato®, ukończenie testów poznawczych 40 minut po podaniu leku wymagało większego wysiłku.

Funkcje poznawcze i poziom wysiłku umysłowego były porównywalne między grupą badaną i placebo po 2 godzinach od otrzymania dawki leku. Senność była porównywalna w obu grupach po 4 godzinach od podania.

Długotrwałe upośledzenie funkcji poznawczych

Zgłaszano długotrwałe zaburzenia funkcji poznawczych i pamięci przy wielokrotnym nadużywaniu i niewłaściwym stosowaniu ketaminy. W jednorocznym, otwartym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu produktu leczniczego Spravato® (w postaci aerozolu do nosa) na funkcje poznawcze. Jednakże długoterminowy wpływ na funkcje poznawcze produktu leczniczego Spravato® nie był oceniany dłużej niż jeden rok.

Zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przeprowadzono dwa badania kontrolowane placebo w celu oceny wpływu produktu leczniczego Spravato® na zdolność prowadzenia pojazdów. Efekty działania produktu leczniczego Spravato® (w dawce 84 mg) były porównywalne z działaniem placebo po 6 i 18 godzinach po podaniu. Jednak dwóch chorych leczonych produktem leczniczym Spravato® w jednym z badań przerwało egzamin na prawo jazdy 8 godzin po podaniu leku z powodu działań niepożądanych.

Przed podaniem produktu leczniczego Spravato® należy poinstruować chorych, aby nie wykonywali potencjalnie niebezpiecznych czynności wymagających pełnej uwagi i koordynacji ruchowej, takich jak prowadzenie pojazdu mechanicznego lub obsługiwanie maszyn, aż do następnego dnia po spokojnie przespanej nocy. Po podaniu produktu leczniczego Spravato® chorzy powinni mieć zapewniony transport do domu.

Wrzodziejące lub śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego

Zgłaszano przypadki występowania wrzodziejącego lub śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego u osób nadużywających/niewłaściwie stosujących lub długotrwałe stosujących ketaminę poza wskazaniami zamieszczonymi w ulotce. W badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Spravato® w postaci aerozolu do nosa obserwowano większą częstość występowania objawów ze strony dolnych dróg moczowych (częstomocz, dyzuria, nagłe parcie na mocz, nokturia i zapalenie pęcherza) u chorych leczonych produktem leczniczym Spravato® niż u chorych otrzymujących placebo. W żadnym z badań, które

obejmowały leczenie przez okres do jednego roku, nie obserwowano przypadków śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego związanego z esketaminą.

Podczas leczenia produktem leczniczym Spravato® należy obserwować objawy ze strony układu moczowego i pęcherza, a także zwrócić się do odpowiedniego lekarza, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Toksyczność dla zarodka i płodu

Na podstawie opublikowanych wyników badań przeprowadzonych na ciężarnych zwierzętach leczonych ketaminą, racemiczną mieszaniną arketaminy i esketaminy, zaobserwowano, że leczenie produktem leczniczym Spravato® może powodować uszkodzenie płodu, jeśli jest podawany kobietom w ciąży. Należy poinformować kobietę w ciąży o potencjalnym ryzyku produktu leczniczego Spravato®, na którego działanie narażone jest dziecko w macicy. Zaleca się doradzenie kobietom w wieku rozrodczym, rozważenie planowania ciąży i stosowanie antykoncepcji.

Strategia oceny i łagodzenia ryzyka produktu leczniczego Spravato® (REMS)

Produkt leczniczy Spravato® jest dostępny tylko poprzez ograniczony program w ramach REMS ze względu na ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak sedacja, dysocjacja i niewłaściwe użycie.

Program strategii oceny i łagodzenia ryzyka związany jest z następującymi wymaganiami:

- placówki służby zdrowia muszą posiadać certyfikat w programie i zapewnić, że produkt leczniczy Spravato® jest:
 - wydawany tylko w placówkach opieki zdrowotnej i podawany chorym, którzy są zapisani do programu;
 - podawany chorym pod bezpośrednią obserwacją świadczeniodawcy oraz zapewnić monitorowanie chorych przez pracownika służby zdrowia przez co najmniej 2 godziny po podaniu produktu leczniczego Spravato®;
- apteki muszą być certyfikowane w REMS i mogą wydawać produkt leczniczy Spravato® wyłącznie placówkom służby zdrowia, które są certyfikowane w programie.

3.16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania esketaminy w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 12.04.2021 r.

Tabela 83.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych esketaminą

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	6
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5
Zaburzenia psychiczne	159
Zaburzenia układu nerwowego	112
Zaburzenia w obrębie oka	17
Zaburzenia ucha i błędnika	12
Zaburzenia serca	8
Zaburzenia naczyniowe	15
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	18
Zaburzenia żołądka i jelit	28
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	10
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	66
Badania diagnostyczne	38
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	33
Uwarunkowania społeczne	2
Procedury medyczne i chirurgiczne	4
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	1
Ogółem	227

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń psychicznych (159), zaburzeń układu nerwowego (112), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (66).

3.16.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spravato®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 84.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych esketaminą

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	29
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1
Zaburzenia układu immunologicznego	14
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	13
Zaburzenia psychiczne	777
Zaburzenia układu nerwowego	572
Zaburzenia w obrębie oka	62
Zaburzenia ucha i błędnika	34

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia serca	33
Zaburzenia naczyniowe	86
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	84
Zaburzenia żołądka i jelit	227
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	34
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	33
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	22
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	4
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	442
Badania diagnostyczne	162
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	218
Uwarunkowania społeczne	6
Procedury medyczne i chirurgiczne	40
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	69
Ogółem	1 666

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń psychicznych (777), zaburzeń układu nerwowego (572) oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (442).

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia niniejszej analizy:

- spośród wszystkich alternatywnych terapii możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego na podstawie randomizowanych badań klinicznych jedynie dla ESK + AD względem PLC + AD. Dla pozostałych komparatorów nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących je z ESK w populacji docelowej (warto podkreślić, że pomimo ograniczenia przeprowadzono w analizie bezpośrednie porównanie z refundowaną technologią opcjonalną – zgodnie z *Rozporządzeniem MZ* w sprawie minimalnych wymagań). W dokumencie *NICE 2020* wskazano, że pozostanie przy porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi, przy ograniczeniach związanych z ewentualną metaanalizą sieciową uznano za wystarczające;
- W analizie wykorzystano badania, w których ESK była stosowana w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. Wyniki te mogą w pewnym stopniu wskazywać jedynie na wspomagające stosowanie esketaminy jako terapii dodatkowej podawanej jednocześnie z nowo rozpoczętym doustnym AD w leczeniu depresji lekoopornej;
- w badaniach w ramieniu komparatora stosowano PLC w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi: takimi jak duloksetyna, escitalopram, sertralina czy wenlafaksyna. Obecnie w Polsce ze środków publicznych nie jest finansowany jedynie escitalopram, co może stanowić pewne ograniczenie analizy, gdyż wszystkie komparatory analizowane były wspólnie;
- dawkowanie w badaniu *TRANSFORM-1* było niezgodne z ChPL Spravato®, co stanowi ograniczenie w analizie, jednakże jego wyniki zostały przedstawione w celu uzupełnienia danych;
- populację w badaniu *TRANSFORM 3* stanowili wyłącznie chorzy powyżej 65 r.ż. co może stanowić ograniczenie w analizie;
- ze względu na brak danych nie jest możliwa analiza innych doustnych leków przeciwdepresyjnych poza SSRI i SNRI, które były wykorzystywane w badaniach klinicznych;

-
- część danych wykorzystanych w analizie przedstawiono na podstawie materiałów konferencyjnych i raportu *EMA 2019*, należy więc traktować je z ostrożnością, zostały one jednak włączone z uwagi na obecność zawartych w nich informacji dodatkowych względem publikacji pełnotekstowych;
 - część danych została odczytana z wykresów co należy uznać za ograniczenie ze względu na ryzyko związane z niepewnością odczytu – wyniki oznaczone jako odczytane z wykresu należy traktować z ostrożnością;
 - włączone przeglądy systematyczne (8 publikacji) spełniające kryterium populacji i interwencji były niskiej lub bardzo niskiej jakości wg oceny AMSTAR 2.
-

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ESK + AD względem PLC + AD w leczeniu depresji lekoopornej. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badania RCT, które pozwoliły na porównanie bezpośrednio opiniowanej technologii medycznej.

Łącznie zidentyfikowano 5 badań opublikowanych w postaci pełnego tekstu:

- *TRANSFORM-2* (Popova 2019);
- *TRANSFORM-3* (Ochs-Ross 2020);
- *TRANSFORM-1* (Fedgchin 2019);
- *SUSTAIN-1* (Daly 2019);
- *SUSTAIN-2* (Wajs 2020).

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *TRANSFORM-2* przeprowadzono w populacji chorych na depresję lekooporną po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem ≥ 2 AD (w tym 1 leku stosowanego prospektywnie, w czasie badania) u chorych w wieku 18-64 lat. Chorzy przydzielani byli do grup ESK 56/84 mg + AD lub PLC + AD. Ze względu na fakt, iż w badaniu *TRANSFORM-2* dozwolona była zmiana dawki leku w fazie indukcji, badanie to stanowi główne źródło wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie esketaminy, ponieważ schemat i sposób dawkowania jest zgodny z zapisami zawartymi w ChPL Spravato®.

Załączono także badanie *TRANSFORM-3*, o metodyce zbliżonej do powyższego badania, jednak przeprowadzone w populacji chorych ≥ 65 lat, których przydzielono do grup ESK 28/56/84 mg + AD i PLC + AD. *TRANSFORM-3*, w którym populacja jest zawężona względem populacji wnioskowanej (badanie to stanowi cenne źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie esketaminy u chorych starszych, a tym samym pozwala na ocenę ESK w różnych grupach wiekowych).

W trzecim włączonym badaniu krótkoterminowym *TRANSFORM-1* chorych przydzielono do grup stosujących ESK + AD w dawce 56 mg, 84 mg i do grupy PLC (placebo) + AD. Schemat dawkowania w badaniu *TRANSFORM-1* był stały co nie jest zgodne z ChPL Spravato®. Badanie to jednak zostało włączone w celu uzupełnienia analizy, ponieważ chorzy kontynuowali później terapię w badaniu długookresowym *SUSTAIN-1*, które zostało włączone do analizy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w wyżej wymienionych badaniach była zmiana całkowitego wyniku MADRS w czasie 28 dni.

Ponadto, zidentyfikowano długoterminowe badania *SUSTAIN-1* oraz *SUSTAIN-2*, w których brali udział chorzy bezpośrednio włączeni do badania lub biorący wcześniej udział odpowiednio w badaniach *TRANSFORM-1* i *-2* lub *TRANSFORM-3*. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *SUSTAIN-1* była ocena czasu do wystąpienia nawrotu choroby w czasie etapu podtrzymania leczenia, u chorych którzy uzyskali stabilną remisję, natomiast w badaniu *SUSTAIN-2* – ocena bezpieczeństwa.

Ocena skuteczności na podstawie badań krótkoterminowych

TRANSFORM-2

W badaniu *TRANSFORM-2* zaobserwowano zmniejszenie średniego całkowitego wyniku punktacji MADRS w 28. tyg. względem wartości początkowej. Zmniejszenie wyniku zaobserwowano w większym stopniu u chorych w grupie leczonej ESK + AD w porównaniu z grupą PLC + AD. Różnica między grupami ESK + AD i PLC + AD pod względem zmiany całkowitego wyniku MADRS była **istotna statystycznie i klinicznie** na korzyść ESK + AD. Analizy w podgrupach wykazały numeryczną przewagę grupy ESK + AD nad PLC + AD, we wszystkich analizowanych subpopulacjach. Różnicę **istotną statystycznie** raportowano w podgrupie kobiet, chorych w wieku 45-64 lat, chorych z wynikiem punktacji MADRS na początku badania \leq mediany, chorych u których wystąpiły ≥ 3 wcześniejsze niepowodzenia terapii w obecnym epizodzie depresyjnym, chorych o wysokim stopniu niepełnosprawności oraz chorych pochodzących z Ameryki Północnej.

W badaniu przedstawiono również wyniki dotyczące zmiany punktacji MADRS względem wartości wyjściowych w dniu 2., 8., 15. oraz 22. Różnice średnich między grupami dla wymienionych punktów odcięcia wskazują na korzyść grupy badanej (jedynie w przypadku zmiany wyniku w 15. dniu względem wartości początkowych różnica między grupami nie była istotna statystycznie).

Wyższy odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w 28. dniu leczenia odnotowano w grupie ESK + AD względem grupy PLC + AD. Różnica pomiędzy **grupami nie była istotna statystycznie**. Pomimo, iż różnica nie była istotna statystycznie, warto zauważyć, że wartość parametru LSMD w 2. dniu wynosząca -3,3 pkt (**różnica istotna klinicznie**) świadczy o szybkim działaniu przeciwdepresyjnym esketaminy.

W badaniu odnotowano numeryczną przewagę grupy badanej nad kontrolną w odniesieniu do średniej zmiany wyniku wg skali niepełnosprawności Sheehana w 28. tyg. względem wartości początkowej. Zmiana wyniku względem wartości początkowej do dnia 28. w kwestionariuszu

PHQ-9 wskazywała na korzyść grupy ESK + AD. Biorąc pod uwagę brak istotności statystycznej w odniesieniu do pierwszego z drugorzędowych punktów końcowych, nie można było formalnie poddać ocenie kolejnych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych.

W obu badanych grupach chorych nastąpił spadek średniego wyniku w Kwestionariuszu Lęku Uogólnionego: -7,9 w ramieniu z ESK + AD oraz -6,8 w grupie PLC + AD. Mediana wyników w skali CGI-S uległa poprawie w obu badanych grupach. Mediana zmiany wyniku względem wartości wyjściowych wynosiła -2,0 zarówno w grupie chorych stosujących ESK + AD jak i chorych stosujących PLC + AD. W badaniu *TRANSFORM-2* na podstawie średniej zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L, będącego wskaźnikiem stanu zdrowia chorych oraz wyniku EQ-5D-5L VAS zaobserwowano poprawę stanu zdrowia chorych znajdujących się zarówno w grupie stosującej ESK + AD jak i PLC + AD.

W analizach *post hoc* odsetek chorych, u których w danym momencie wystąpiła odpowiedź i remisja w obu grupach leczenia, generalnie wzrastał w czasie podczas fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą. W czasie badania 70 (69,3%) ze 101 chorych w grupie ESK + AD i 52 (52%) ze 100 chorych w grupie PLC + AD wykazało odpowiedź w 28. dniu leczenia. Wynik był **istotny statystycznie**, NNT = 6. W 28. dniu 53 (52,5%) z 101 i 31 (31,0%) ze 100 chorych w odpowiednich grupach terapeutycznych było w remisji (wynik istotny statystycznie, NNT = 5).

TRANSFORM-3

W badaniu *TRANSFORM-3* zaobserwowano zmniejszenie średniego całkowitego wyniku punktacji MADRS w 28 dniu względem wartości początkowej. Zmniejszenie wyniku zaobserwowano w większym stopniu u chorych w grupie leczonej ESK + AD w porównaniu z grupą PLC + AD. Wynik wskazuje na większą korzyść wynikającą ze stosowania terapii ESK +AD. Różnica między grupami ESK + AD i PLC + AD pod względem zmiany całkowitego wyniku MADRS **nie była statystycznie istotna**. Należy podkreślić, że zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania różnica ta była **istotna klinicznie**. Ponadto autorzy badania zwrócili uwagę, że przyczyną braku istotności statystycznej mogła być niższa dawka leku dopuszczona w badaniu oraz potrzeba dłuższego czasu leczenia u chorych starszych.

W przypadku analizy chorych w subpopulacjach ze względu na wiek (65-75 r.ż. i ≥75 r.ż.), początek choroby (<55 r.ż. i ≥55 r.ż.) oraz etap analizy śródkresowej (pierwszy bądź drugi) wykazano większą korzyść ze stosowania ESK + AD niż PLC + AD w następujących

podgrupach chorych: w wieku 65-75, z początkiem choroby <55 r.ż. oraz ocenianych w drugim etapie analizy śródkresowej.

W badaniu *TRANSFORM-3* średnia zmiana wyniku względem wartości początkowej do dnia 28. w zgłaszanej przez chorych skali niepełnosprawności Sheehana wskazywała na numeryczną przewagę grupy ESK + AD porównaniu z grupą PLC + AD. Różnica między grupami **nie była istotna statystycznie**. Zmiana wyniku względem wartości początkowej do dnia 28. w kwestionariuszu PHQ-9 wskazywała na **istotną statystycznie** wyższą przewagę grupy ESK + AD w porównaniu z grupą PLC + AD. W badaniu 27,0% chorych w grupie ESK + AD i 13,3% chorych w grupie PLC + AD wykazało odpowiedź w 28. dniu leczenia. Wynik był **istotny statystycznie**, NNT=8. W 28. dniu 17,5% i 6,7% kolejno w grupie ESK + AD i PLC + AD było w remisji. Wynik był istotny statystycznie, NNT = 10. Mediana wyników w skali CGI-S uległa poprawie w obu badanych grupach. Mediana zmiany wyniku względem wartości wyjściowych wynosiła -1,0 w grupie ESK + AD i 0 w grupie PLC + AD. Wynik ten nie był istotny statystycznie.

TRANSFORM-1

W badaniu *TRANSFORM-1* zaobserwowano zmniejszenie średniego całkowitego wyniku punktacji MADRS po 28. tygodniach względem wartości początkowej. Zmniejszenie wyniku zaobserwowano w większym stopniu u chorych w grupach leczonych ESK + AD w porównaniu z grupą PLC + AD. Różnica między grupami ESK 84 mg + AD a PLC + AD pod względem zmiany całkowitej punktacji MADRS nie była statystycznie istotna nie mniej jednak zmiana ta uznawana jest za **istotną klinicznie**. Wyniki badania *TRANSFORM-1* wskazują na korzystny efekt ESK, jednak nie są w pełni spójne w zakresie istotności statystycznej z innymi badaniami. Jest to najprawdopodobniej związane ze stosowaniem innego schematu dawkowania niż w badaniach *TRANSFORM-2* i *TRANSFORM-3*.

Analizy w podgrupach dotyczące pierwszorzędownego punktu końcowego wskazują na wyższą korzyść ze stosowania ESK + AD (zarówno ESK 56 mg jak i 84 mg) względem grupy PLC + AD. **Istotne statystycznie** różnice na korzyść grupy badanej (ESK 54 mg) odnotowano u chorych: po 1 lub 2 wcześniejszych niepowodzeniach terapii w obecnym epizodzie depresyjnym oraz wyraźnym stopniu niepełnosprawności funkcjonalnej. W przypadku grupy ESK 84 mg różnicę **istotną statystycznie** uzyskano jedynie dla podgrupy po 1 lub 2 wcześniejszych niepowodzeniach terapii w obecnym epizodzie depresyjnym. W badaniu przedstawiono również wyniki dotyczące zmiany punktacji MADRS względem wartości

wyjściowych w dniu 2., 8., 15. oraz 22. W 2. dniu obserwacji odnotowano niższą średnią zmianę wyniku w grupie ESK + AD vs PLC + AD, co świadczy na korzyść interwencji badanej.

W badaniu wyższy odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w 28. dniu leczenia odnotowano w grupie ESK + AD względem grupy PLC + AD. Różnica między grupami była **istotna statystycznie** (zarówno dla ESK 56 mg jak i 84 mg).

Odnotowano również numeryczną przewagę grupy badanej nad kontrolną w odniesieniu do średniej zmiany wyniku wg skali niepełnosprawności Sheehana w 28. dniu względem wartości początkowej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (zarówno dla ESK 56 mg jak i 84 mg). Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowej do dnia 28. W kwestionariuszu PHQ-9 wskazywała na korzyść grup ESK + AD w porównaniu z grupą PLC + AD. Różnica między grupami była **istotna statystycznie** (zarówno dla ESK 56 mg jak i 84 mg).

Odsetek chorych, u których w danym momencie wystąpiła odpowiedź i remisja we wszystkich trzech grupach, generalnie wzrastał w czasie podwójnie zaślepionej fazy leczenia. 54,1%, 53,1% i 38,9% chorych w grupach otrzymujących odpowiednio ESK 56 mg + AD, ESK 84 mg + AD i PLC + AD wykazało odpowiedź w 28. dniu leczenia. Różnica między grupami ESK 56 + AD vs PLC + AD oraz ESK 84 mg vs PLC + AD była istotna statystycznie.

Z kolei 36,0%, 38,8% i 30,6% chorych w grupach ESK 56 mg + AD, ESK + AD oraz PLC + AD było w remisji w 28. dniu leczenia. Różnica między grupami ESK 56 + AD vs PLC + AD oraz ESK 84 mg vs PLC + AD była **istotna statystycznie**.

W obu badanych grupach chorych nastąpił spadek średniego wyniku w Kwestionariuszu Lęku Uogólnionego odpowiednio o: -7,4 w ramieniu z ESK 56 mg + AD, -7,7 w ramieniu ESK 84 mg + AD oraz -6,0 w grupie PLC + AD. Co świadczy o wyższej skuteczności grupy badanej względem grupy kontrolnej. Różnica między grupami była **istotna statystycznie** (zarówno dla ESK 56 mg jak i 84 mg).

Ocena skuteczności na podstawie badań długoterminowych

SUSTAIN-1

W badaniu *SUSTAIN-1* miarą oceny stabilnej remisji był czas do nawrotu choroby w fazie podtrzymania (nawrót zdefiniowano jako całkowity wynik MADRS wynoszący ≥ 22 punktów dla 2 kolejnych ocen oddzielonych 5-15 dniami lub hospitalizacji z powodu: nasilenia depresji, prób

samobójczych, zapobiegnięciu samobójstwu lub dokonaniu samobójstwa a także innego klinicznie istotnego zdarzenia sugerującego nawrót).

Wśród chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję, 24 (26,7%) chorych w grupie ESK + AD oraz 39 chorych (45,3%) w grupie PLC + AD doświadczyło nawrotu podczas fazy podtrzymującej (różnica między grupami była istotna statystycznie, NNT=6). W badaniu *SUSTAIN-1* wśród chorych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź (ale bez remisji), 16 (25,8%) chorych w grupie ESK + AD oraz 34 (57,6%) chorych w grupie PLC + AD doświadczyło nawrotu choroby (różnica między grupami była **istotna statystycznie**, NNT=4).

Kontynuacja terapii ESK + AD znacząco opóźniła nawrót w porównaniu z terapią PLC + AD wynik ten był istotny statystycznie. W badaniu oszacowano, że terapia ESK + AD zmniejszyła ryzyko nawrotu o 51% wśród chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję w porównaniu z grupą kontrolną. Wynik ten był istotny statystycznie. W badaniu oszacowano również, że terapia ESK + AD zmniejszyła ryzyko nawrotu o 70% wśród chorych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź w porównaniu z grupą kontrolną. Wynik ten był istotny statystycznie.

W badaniu *SUSTAIN-1* średnia zmiana wyników w skali SDS zarówno u chorych ze stabilną remisją jak i stabilną odpowiedzią była niższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (4,7 vs 7,2 oraz 2,2 vs 6,8). Wartości LSMD wskazują na korzyść grupy stosującej ESK + AD. Istotny statystycznie wynik zaobserwowano w obu subpopulacjach chorych.

W grupie chorych ze stabilną remisją różnica średnich zmian wg GAD-7 między ESK + AD a PLC + AD wynosiła -1,7. Z kolei w grupie chorych ze stabilną odpowiedzią na leczenie różnica średnich zmian wyników wg GAD-7 między ESK + AD a PLC + AD wynosiła -1,1. Istotny statystycznie wynik zaobserwowano w u chorych ze stabilną remisją choroby.

Poprawa wyniku w skali CGI-S wystąpiła u 74,5% chorych w stabilnej remisji w grupie ESK + AD i 60,5% chorych w grupie PLC + AD. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei w grupie chorych ze stabilną odpowiedzią poprawa wyniku w skali CGI-S wystąpiła u 67,7% chorych w grupie ESK + AD i 46,6% chorych w grupie PLC + AD. Różnica pomiędzy grupami była **istotna statystycznie** na korzyść grupy badanej.

SUSTAIN-2

W badaniu *SUSTAIN-2* zaobserwowano zmniejszenie średniego całkowitego wyniku punktacji MADRS w 28. dniu fazy indukcji względem wartości początkowej o -16,4 pkt, co świadczy

o wysokiej skuteczności leczenia ESK + AD. Po 48 tyg. fazy optymalizacji/podtrzymania dawki średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła 0,3.

W fazie indukcji odsetek chorych u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie i remisję wzrastał w czasie, przy czym w punkcie końcowym fazy indukcji odsetek ten wynosił odpowiednio 78,4% i 47,2% (MADRS ≤12). Odsetek chorych z odpowiedzią i remisją (MADRS ≤12) w punkcie końcowym fazy optymalizacji/podtrzymania dawki wyniósł odpowiednio 76,5% i 58,2%.

Średnia zmiana w skali SDS w fazie indukcji sugeruje poprawę funkcjonalności, która utrzymywała się podczas fazy optymalizacji/podtrzymania dawki. Odsetek chorych z odpowiedzią i remisją również wzrastał w czasie w fazie indukcji i utrzymywał się od punktu początkowego fazy optymalizacji/podtrzymania dawki do punktu końcowego tej fazy na stałym poziomie.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań krótkoterminowych

TRANSFORM-2

W badaniu *TRANSFORM-2* odnotowano jeden zgon w grupie stosującej ESK. **Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.** Jedynie u jednego chorego w grupie ESK odnotowano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego. **Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.** U dziewięciu chorych wystąpiło jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania podawania badanego leku donosowego, 8 (7,0%) w ramieniu ESK + AD i 1 (0,9%) w ramieniu z PLC + AD. **Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.** Najczęstszymi TEAE w grupie ESK + AD były: dysocjacja, zawroty głowy oraz nudności (po 26,1%). W grupie PLC + AD najczęściej występującymi TEAE były: ból głowy (17,4%), zaburzenia smaku (11,9%) oraz biegunka (9,2%).

TRANSFORM-3

W badaniu *TRANSFORM-3* nie odnotowano zgonów w żadnej z badanych grup. Ogółem odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane u 5 chorych: 3 (4,2%) w grupie ESK + AD oraz 2 (3,1%) w grupie PLC + AD. **Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.** Ogółem odnotowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia u 6 chorych: 4 (5,6%) w grupie ESK + AD oraz 2 (3,1%) w grupie PLC + AD. **Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.** Zdarzenia niepożądane

wystąpiły u 70,8% chorych otrzymujących ESK + AD i 60,0% chorych otrzymujących PLC + AD. Najczęstszymi TEAE w grupie ESK + AD były zawroty głowy (20,8%), nudności (18,1%), ogólnie przemijające podwyższenie ciśnienia tętniczego ustępujące w ciągu 2 godzin (u około 80% chorych), zmęczenie, ból głowy i dysocjacja (po 12,5%). W grupie PLC + AD najczęściej występującymi TEAE były niepokój, zmęczenie i zawroty głowy (po 7,7%).

TRANSFORM-1

W badaniu *TRANSFORM-1* nie odnotowano zgonów z żadnej z badanych grup. Jedynie u dwóch chorych w grupie ESK 56 mg + AD odnotowano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego. **Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.** W grupie stosującej ESK 84 mg + AD ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano. U dziesięciu chorych wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania podawania badanego leku donosowego: 1 (0,9%) chory w grupie ESK 56 mg + AD, 7 (6,0%) chorych w grupie ESK 84 mg + AD oraz 2 (1,8%) chorych w grupie PLC + AD. Zarówno dla ESK w dawce 56 mg jak i 84 różnice pomiędzy grupą badaną a kontrolną (PLC + AD) nie były istotne statystyczne. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie chorych stosujących ESK w dawce 84 mg jak i w grupie stosującej dawkę 56 mg. Najczęstszymi TEAE w grupie ESK + AD były: zawroty głowy (ESK 56 mg: 27,8%, ESK 84 mg: 22,4%), nudności (ESK 56 mg: 27,0%, ESK 84 mg: 31,8%) oraz dysocjacja (ESK 56 mg: 26,1%, ESK 84 mg: 27,6%). W grupie PLC + AD najczęściej występującymi TEAE były: ból głowy (16,8%), zaburzenia smaku (15,0%) oraz myśli samobójcze (11,5%).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań długoterminowych

SUSTAIN-1

W badaniu *SUSTAIN-1* nie odnotowano zgonów w żadnej z badanych grup. Ciężkie zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z badanym lekiem zgłoszono u 6 chorych z grupy ESK + AD wyłącznie w fazie indukcji. Nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z ESK podczas fazy optymalizacji lub podtrzymania dawki. W badaniu *SUSTAIN-1* 7 chorych doświadczyło ≥ 1 zdarzenia niepożądanego podczas fazy podtrzymującej, co doprowadziło do przerwania podawania badanego leku donosowego; 4 (2,6%) z 152 w grupie ESK + AD (pogłębiająca się depresja – 3 chorych; przemijający lęk i stan splątania – 1 chory), oraz 3 (2,1%) ze 145 chorych w grupie PLC + AD (pogarszająca się depresja dla każdego z chorych). Zdarzenia niepożądane opisano jako zdarzenia występujące z częstością $\geq 5\%$. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane w fazie leczenia

podtrzymującego u chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję i tych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź w grupie ESK + AD to: zaburzenia smaku, zawroty głowy (zaburzenia ucha i błędnika), dysocjacja, senność oraz zawroty głowy (zaburzenia układu nerwowego). Większość zdarzeń niepożądanych występowało w postaci łagodnej do umiarkowanej, było obserwowanych po podaniu dawki i na ogół ustępowało tego samego dnia.

SUSTAIN-2

W badaniu *SUSTAIN-2* odnotowano 2 zgony w fazie optymalizacji/podtrzymania dawki. U 17 (2,2%) chorych w fazie indukcji i 38 (6,3%) chorych w fazie optymalizacji/podtrzymania dawki zaobserwowano ≥ 1 ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. Najczęściej ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły zaburzeń psychicznych: depresji (8 chorych), myśli i prób samobójczych (12 chorych) oraz lęku (2 chorych). Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania doustnego leku antydepresyjnego wystąpiły u 33 (4,1%) chorych łącznie dla obu faz. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u 723 (90,1%) z 802 chorych łącznie dla obu faz. Najczęściej (u $\geq 20\%$ chorych) zgłaszane zdarzenia to: zawroty głowy (ang. *dizziness*) (32,9%), dysocjacja (27,6%), nudności (25,1%) oraz ból głowy (24,9%).

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Spravato® oceniono na podstawie dokumentu *EMA 2019* oraz dokumentów *PRAC 2020* i *PRAC 2021*. Uznano, że ogólny, krótkoterminowy profil bezpieczeństwa esketaminy jest scharakteryzowany na wystarczającym poziomie. Podanie donosowe ma akceptowalną tolerancję z ryzykiem możliwym do zarządzania, gdy leczenie jest stosowane pod nadzorem lekarza. Dostępne długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa nie wskazują na występujący w czasie trend w zakresie wpływu na funkcje poznawcze, skłonności samobójcze i objawy ze strony dolnych dróg moczowych, a także działań niepożądanych ze strony nerek i wątroby. Dotychczasowe dane dotyczące bezpieczeństwa z badań krótkoterminowych wskazują, że większość zdarzeń niepożądanych ma charakter przejściowy i można je leczyć.

Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych uznano, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Spravato® jest pozytywny.

Wnioski

Analiza skuteczności ESK + AD względem PLC + AD wykazała znamienne przewagę esketaminy dla kluczowych efektów zdrowotnych. Analiza profilu bezpieczeństwa esketaminy wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania esketaminy w skojarzeniu z lekiem przeciwdepresyjnym i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jej zastosowaniem, można wnioskować, że **profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.**

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie esketaminy w praktyce klinicznej. Ze względu na wysoką skuteczność i bardzo korzystny profil bezpieczeństwa będzie mogła stanowić niezwykle cenną opcję terapeutyczną w przypadku objęcia jej finansowaniem ze środków publicznych.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, że depresja jest coraz powszechniejszym problemem społecznym, dlatego też eksperci wskazują na konieczność wprowadzenia terapii o skutecznym i szybkim działaniu. W przeciwieństwie do innych dostępnych metod terapii, esketaminę charakteryzuje szybszy początek działania oraz mniej inwazyjne podanie oraz niższa częstość dawkowania (w porównaniu z dożylną czy domięśniową drogą podania niektórych leków AD).

6. Dyskusja

Esketamina jest modulatorem receptorów glutaminergicznych. Jej złożony, nie do końca poznany mechanizm działania wynika z niekompetencyjnego i nieselektywnego blokowania receptora NMDA. Lek cechuje się innowacyjną dla leków przeciwdepresyjnych drogą podania – donosowo w postaci aerozolu. Jest to mniej inwazyjna i mniej bolesna droga podania niż iniekcja i wpływa na większą biodostępność leku niż podanie doustne [Bahr 2019].

Wskazaniem do zastosowania leku jest depresja lekooporna, a więc schorzenie, w którym możliwości terapeutyczne są obecnie ograniczone. Dostępne publikacje polskie i zagraniczne pozwalają wnioskować, że depresję lekooporną definiuje się zwykle jako depresję, w której nie uzyskano zadowalającego efektu po zastosowaniu dwóch lub więcej terapii lekami przeciwdepresyjnymi z różnych grup farmakologicznych, stosowanych we właściwej dawce i przez odpowiednio długi czas.

Aktualne europejskie wytyczne dotyczące badań klinicznych produktów leczniczych w leczeniu depresji dotyczą leczenia dużych zaburzeń depresyjnych. Minimalne wymagania zgodnie z tymi wytycznymi to: badania krótkoterminowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane placebo, mające na celu wykazanie działania przeciwdepresyjnego oraz badania dotyczące zapobiegania nawrotom w celu wykazania utrzymującego się działania przeciwdepresyjnego przez co najmniej 6 miesięcy.

Na podstawie powyższych wytycznych i analizy dostępnych publikacji, jako najistotniejsze uznano opublikowane w postaci pełnych tekstów dowody naukowe cechujące się najwyższym poziom wiarygodności. Jako najlepsze źródła wyników w niniejszej analizie uznano badania krótkoterminowe *TRANSFORM-2*, *TRANSFORM-3* i *TRANSFORM-1* oraz badania długoterminowe *SUSTAIN-1* oraz *SUSTAIN-2*.

W ChPL Spravato® po 1. dawce początkowej dopuszcza się zastosowanie esketaminy w dawce 56 lub 84 mg. Dawkę dostosowuje się w oparciu o skuteczność i tolerancję poprzedniej dawki tzn. dawkowanie jest elastyczne. Ze względu na fakt, iż w badaniu *TRANSFORM-2* dozwolona była zmiana dawki w fazie indukcji, badanie to stanowiło główne źródło wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie esketaminy, ponieważ schemat i sposób dawkowania jest zgodny z ChPL. Z kolei badanie *TRANSFORM-1* stanowi uzupełnienie analizy ze względu na inny sposób dawkowania, podobnie jak badanie *TRANSFORM-3*, w którym populacja jest zawężona względem populacji wnioskowanej

(badanie to stanowi cenne źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie esketaminy u chorych starszych, a tym samym pozwala na ocenę ESK w różnych grupach wiekowych). Dodatkowym uzupełnieniem jest badanie długoterminowe *SUSTAIN-1* mające na celu ocenę zapobiegania nawrotom oraz otwarte długoterminowe badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności, bez grupy kontrolnej – *SUSTAIN-2*.

Warto podkreślić, iż w przypadku wyników z badań *TRANSFORM-1* i *TRANSFORM-2* odnotowano rozbieżności w istotności statystycznej dotyczącej różnic między grupami dla pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji ogółem oraz w przypadku podgrup wyodrębnionych ze względu na wiek czy niepowodzenie stosowanych wcześniej leków. Należy jednak mieć na uwadze, iż w badaniu *TRANSFORM-1* chorych przydzielono do grup stosujących ESK w dawce 56 mg i 84 mg, natomiast w badaniu *TRANSFORM-2* chorzy w grupie badanej mogli stosować ESK w dawce dostosowanej indywidualnie u każdego chorego w oparciu o obserwowaną skuteczność i tolerancję leku (56 lub 84 mg), co prawdopodobnie jest przyczyną zaobserwowanych rozbieżności.

Należy zaznaczyć również, że badaniach w ramieniu komparatora stosowano PLC w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi: takimi jak duloksetyna, escitalopram, sertralina czy wenlafaksyna, spośród których jedynie escitalopram nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych. Może to stanowić pewne ograniczenie analiz, jednak należy podkreślić, że większość chorych otrzymywała pozostałe, objęte finansowaniem AD. Dodatkowo, jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego*, wszystkie te terapie stanowią aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Wytyczne kliniczne wskazują, że u chorych, u których wystąpiła niekompletna odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie, zaleca się optymalizację dawek obecnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych, zmianę leku przeciwdepresyjnego na inny z tej samej/innej grupy farmakoterapeutycznej lub dodanie do terapii nowego leku przeciwdepresyjnego/innego leku o dodatkowym mechanizmie działania, np. litu, hormonów tarczycy, leku przeciwpsychotycznego, przeciwdrgawkowego, psychostymulującego i innych.

Na podstawie wyników badania *Economica 2021* dotyczącego udziałów w rynku poszczególnych terapii można wnioskować, że aktualna praktyka kliniczna leczenia depresji lekoopornej u większości chorych w zdefiniowanej populacji docelowej to zmiana lub dodanie kolejnego leku przeciwdepresyjnego. U znacznego odsetka chorych stosowane są wyłącznie leki przeciwdepresyjne. W związku z tym monoterapia AD lub kombinacja terapii stanowi główny komparator dla ocenianej interwencji.

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności ESK + AD względem PLC + AD. Częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo esketaminy jest porównywalne z bezpieczeństwem innych interwencji stosowanych w tym wskazaniu.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Jej wyniki oparte zostały na badaniach eksperymentalnych, które łącznie obejmują stosunkowo liczną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako relatywnie wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono randomizowane badania kliniczne na dużej i różnorodnej populacji chorych. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Dla niniejszej analizy stwierdzono niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 14 rekordów dotyczących badań zakończonych (nieopublikowanych), trwających, będących w fazie po zakończonej rekrutacji chorych lub planowanych badań klinicznych dla ESK w podaniu donosowym w leczeniu chorych z opornym na leczenie dużym zdarzeniem depresyjnym (MDD). Spośród tych badań jedynie jedno z nich zostało zakończone i nieopublikowane w związku z tym ryzyko *publication bias* można określić jako niskie, a tym samym wnioski z niniejszej analizy należy uznać za wysoce wiarygodne.

MDD stanowi poważny i zagrażający życiu stan, charakteryzujący się wysokim wskaźnikiem zachorowalności na poziomie indywidualnym i społecznym oraz przewlekłym przebiegiem choroby. MDD może mieć istotny wpływ na wszystkie aspekty życia chorych. Chorzy z MDD często nie są w stanie pracować, utrzymywać relacji społecznych, czy dbać o własne zdrowie. W najcięższych przypadkach chorzy ci mogą wymagać hospitalizacji lub podejmować próby samobójcze. MDD uważa się za główną przyczynę niepełnosprawności na całym świecie, która związana jest także ze zwiększoną śmiertelnością chorych [FDA 2019]. Obecność depresji lekoopornej powoduje liczne objawy u chorych, w tym związane z niewystarczającą lub niepełną odpowiedzią na leczenie, koniecznością stosowania wielu leków oraz ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. W porównaniu do pozostałych chorych z MDD, u osób z TRD obserwuje się cięższe objawy choroby, wyższy odsetek hospitalizacji, myśli i zachowań

samobójczych oraz powikłań medycznych, a zatem redukcję jakości życia chorych. Istnieje zatem pilna potrzeba wdrożenia szybkodziałających, bezpiecznych i skutecznych terapii, które umożliwią przerwanie ciężkiego epizodu depresji i zapobiegną wystąpieniu tych epizodów w przyszłości [FDA 2019]. O niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych w zakresie terapii depresji świadczą także opinie ekspertów klinicznych. Głównymi problemami związanymi ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w depresji jest ich ograniczona skuteczność i zła tolerancja.

Biorąc pod uwagę powyższe, esketamina może stanowić cenną opcję terapeutyczną u chorych na depresję lekooporną. Eksperci zwracają uwagę, że esketamina jest pierwszym lekiem dedykowanym osobom cierpiącym na depresję lekooporną. Podkreślono, że obecnie odnotowuje się systematyczny wzrost liczby chorych z depresją, a ponieważ depresja lekooporna dotyczy co trzeciego chorego, to grupa chorych, która mogłaby odnieść korzyści z leczenia esketaminą w trzeciej linii leczenia jest bardzo liczna. Istotną zaletą tego produktu leczniczego jest nie tylko jego bezpieczeństwo oraz łatwa droga podania (preparat stosuje się donosowo), ale również szybkie osiągnięcie redukcji nasilenia objawów depresji [Galecki 2021a].

W przeciwieństwie do innych dostępnych metod terapii, charakteryzuje ją szybszy początek działania oraz mniej inwazyjne i rzadsze dawkowanie (w porównaniu z dożylną czy domięśniową drogą podania niektórych leków). Szczególnie istotny jest szybko uzyskiwany efekt terapeutyczny, który pozwoli chorym na sprawny powrót do pełnienia ról społecznych czy pracy zawodowej. Ponadto esketamina ma odmienny mechanizm działania od dostępnych obecnie AD, co prowadzi do mniejszych interakcji z innymi lekami, czy występowania innych działań niepożądanych podczas stosowania leku. Zaletą esketaminy w postaci aerozolu jest również brak potrzeby zastosowania znieczulenia ogólnego, interwencji chirurgicznej lub ekspozycji na działanie prądu elektrycznego (jak w przypadku EW, TMS, VNS) [FDA 2019a, Janssen 2019]. Warto podkreślić, że według zaleceń Konsultanta Krajowego należy rozważyć zastosowanie strategii potencjalizacji, tj. dołączenia drugiego leku, który nie jest lekiem przeciwdepresyjnym w celu zwiększenia skuteczności leku przeciwdepresyjnego. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych z 2021 roku [Samochowiec 2021] w przypadku depresji lekoopornej w przebiegu, której chory nie odpowiedział na 2 schematy leczenia można włączyć esketaminę donosową lub ketaminę/esketaminę do leczenia w skojarzeniu z lekiem SSRI/SNRI.

Obecnie brak jest wyników dla komparatora jakim jest terapia skojarzona AD + leczenie wspomagające (potencjalizacja), jednakże w dokumencie *NICE 2020* wykazano, że jakość dowodów z NMA jest zbyt niska i będzie się wiązała z licznymi ograniczeniami dotyczącymi m.in. doboru populacji, zatem pozostanie przy porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi, przy ograniczeniach związanych z ewentualną metaanalizą sieciową jest wystarczające.

W dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA autorzy wskazują, że program badań klinicznych dla depresji lekoopornej można uznać za kompleksowy i zgodny z wymogami wytycznych UE. Co istotne, jedynie program badawczy dla esketaminy donosowej dotyczy depresji lekoopornej. Żaden inny produkt nie został dopuszczony do stosowania w tym wskazaniu w Europie (produkt leczniczy Symbyax® został dopuszczony wyłącznie w USA). Autorzy raportu EMA zauważają jednocześnie, że wyniki mające na celu wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa esketaminy w leczeniu TRD mogą być błędnie zinterpretowane, ponieważ przedłożone dane potwierdzają jedynie wspomagające stosowanie esketaminy jako terapii dodatkowej podawanej jednocześnie z nowo rozpoczętym doustnym AD w leczeniu depresji lekoopornej. Jednakże dane pochodzące z przeglądu systematycznego z metaanalizą opisanego w publikacji *Dold 2020* wskazują, że w przypadku terapii lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi w skojarzeniu z esketaminą w aerozolu do nosa, średnia różnica w wynikach skuteczności była wyższa niż dla leków przeciwdepresyjnych stosowanych w skojarzeniu z lekami przeciwpsychotycznymi w porównaniu z AD+PLC. Ponadto, również w przypadku poszczególnych terapii AD + SGA średnia różnica w wynikach MADRS w porównaniu z terapią AD+PLC wskazuje na istotną przewagę terapii z zastosowaniem AD + SGA (AD + arypiprazol: MD=2,51, 95% CI: 1,81; 3,21; AD + brekspiprazol: MD=1,46, 95% CI: 0,18; 2,74; AD + kariprazyna: MD=1,02, 95% CI: 0,12; 1,91; AD + olanzapina: MD=3,19, 95% CI: 0,45; 5,92 i AD + kwetiapina: MD=1,89, 95% CI: 0,31; 3,47 (AD + rysperydon vs AD + PLC – brak istotnej różnicy). Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że wielkość efektu terapii AD + esketamina w aerozolu do nosa (łączy wynik MADRS wynoszący 4,09 pkt) był prawie dwukrotnie wyższy niż dla AD + SGA (łączy wynik MADRS wynoszący 2,05 pkt). Należy przy tym podkreślić, że średnia różnica w wynikach MADRS dla terapii AD+ESK w postaci donosowej przewyższa przyjętą średnią zmianę istotną klinicznie wynoszącą 2 punkty. W związku z tym należy podkreślić, że uzyskanych wyników z badań klinicznych nie powinno się traktować wyłącznie jako wskaźników skuteczności i bezpieczeństwa ESK w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi, lecz jako pełnowartościowe dane służące do oceny ESK w leczeniu depresji lekoopornej.

Rozważając kwestie bezpieczeństwa z całą pewnością należy wspomnieć o dysocjacji, która była jednym z najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia te zgłaszano jako przemijające i samoograniczające się. Należy również podkreślić, że występowały one głównie w dniu podania. Objawy dysocjacji miały charakter przejściowy i zazwyczaj ustępowały po ok. 1,5 godziny od podania dawki, a ich nasilenie z czasem zmniejszało się przy kontynuacji terapii. Zdarzenia niepożądane, takie jak sedacja miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane, występowały w dniu podania i ustępowały samoistnie tego samego dnia. Działanie uspokajające zazwyczaj również ustępowały po 1,5 godziny od podania dawki. Dodatkowo, produkt leczniczy Spravato® może powodować przejściowe zwiększenie skurczowego i (lub) rozkurczowego ciśnienia krwi, w związku z tym konieczne jest monitorowanie ciśnienia krwi.

Ze względu na specyfikę jednostki chorobowej oraz złożoność praktyki klinicznej w zakresie dostosowywania terapii do indywidualnych potrzeb chorych, stworzenie badań klinicznych w pełni odzwierciedlających praktykę kliniczną nie jest możliwe, niemniej jednak te dostępne dla ESK pomimo ograniczeń wydają się być wystarczające do uzasadnienia korzyści klinicznych wynikających z jej stosowania.

Eksperti wskazują również, że w dobie pandemii w wyniku wzrostu czynników stresowych związanych z sytuacją finansową, zgonami bliskich osób czy groźby ciężkiej choroby wzrasta jeszcze bardziej potrzeba wprowadzenia skutecznych terapii przeciwdepresyjnych, szczególnie tych, które pozwalają na szybkie uzyskanie efektu terapeutycznego.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność terapii, wysokie bezpieczeństwo jej stosowania oraz niezaspokojoną potrzebę chorych objęcie refundacją ESK należy uznać za zasadne.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 85

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla esketaminy w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register</i>							
<i>An Open-Label Expanded Access Protocol for Esketamine Treatment of Subjects With Treatment Resistant Depression (TRD) Who do Not Have Other Treatment Alternatives</i>	NCT04476446	Rekrutujące	Janssen-Cilag, S.A.	Jednoramienne, otwarte, fazy III	Zapewnienie szerszego dostępu do leczenia esketaminą i zebranie dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa i jakości życia chorych z depresją oporną na leczenie (TRD).	8 września 2020 r.	30 czerwca 2022 r.
<i>A Randomized, Double-blind, Multicenter Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Subjects With</i>	NCT03434041	Aktywne, nierekrutujące	Janssen Research & Development, LLC	RCT, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi, fazy III	Ocena skuteczności zmiany leczenia dorosłych chorych z depresją oporną na leczenie (TRD) z wcześniejszego leczenia przeciwdepresyjnego (na który nie zareagowali) na esketaminę donosową w elastycznej dawce (56 miligramów (mg) lub 84 mg). + nowo rozpoczęty doustny lek	25 maja 2018 r.	21 kwietnia 2021 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Treatment-resistant Depression</i>					przeciwdepresyjny w porównaniu ze zmianą na nowo rozpoczęty doustny lek przeciwdepresyjny (aktywny lek porównawczy) oraz donosowe placebo w celu złagodzenia objawów depresji.		
<i>A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, International, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexibly dosed Esketamine Nasal Spray Plus a New Standard-of-care Oral Antidepressant or Placebo Nasal Spray Plus a New Standard-of-care Oral Antidepressant in Adult and Elderly Participants With Treatment-resistant Depression</i>	NCT03852160 (opracowano nowy projekt, aby lepiej pasował do strategii firmy, nowe badanie zastąpiło badanie 5413541TRD3011)	Wycofane	Janssen-Cilag International NV	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, fazy III	Ocena skuteczności leczenia chorych z depresją oporną na leczenie (TRD), u których nie powiodły się co najmniej 2 (i nie więcej niż 6) wcześniejsze terapie lekami przeciwdepresyjnymi (AD) w obecnym epizodzie depresji umiarkowanej do ciężkiej z elastyczną dawką ESK w postaci aerozolu do nosa oraz nowo rozpoczętego doustnego standardowego leczenia AD w porównaniu z PLC w postaci aerozolu do nosa oraz nowo rozpoczętego doustnego standardowego leczenia AD, w osiągnięciu remisji i utrzymaniu braku nawrotów po remisji.	1 grudnia 2019 r.	25 lipca 2021 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Placebo- and Active-Controlled Study to Evaluate the Effects of a Single-Dose and Repeat-Administration of Intranasal Esketamine on On-Road Driving in Subjects With Major Depressive Disorder (DriveSaFe2)</i>	NCT02919579	Zakończone	Janssen Research & Development, LLC	RCT, z przypisaniem naprzemiennym, pojedynczo zaślepione, fazy I	Ocena wpływu pojedynczej dawki 84 mg ESK donosowej w porównaniu z PLC, na zdolność prowadzenia pojazdu następnego dnia i wielokrotne podawanie 84 mg donosowej ESK na zdolność prowadzenia pojazdu tego samego dnia.	7 października 2016 r.	29 czerwca 2018 r.
<i>A Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Esketamine Nasal Spray, Administered as Monotherapy, in Adult Participants With Treatment-resistant Depression</i>	NCT04599855	Rekrutujące	Janssen Research & Development, LLC	RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, fazy IV	Ocena skuteczności każdej dawki esketaminy w aerozolu do nosa 56 mg i 84 mg, w porównaniu z aerozolem donosowym placebo, w łagodzeniu objawów depresji u chorych z depresją oporną na leczenie (TRD).	4 listopada 2020 r.	29 czerwca 2022 r.
<i>Open-label Long-Term Extension Study for Participants With Treatment-Resistant Major Depressive Disorder Who Are Continuing Esketamine Nasal Spray Treatment From Study 54135419TRD3013</i>	NCT04829318	Jeszcze nierekrutujące	Janssen-Cilag Ltd.	jednoramienne, otwarte, fazy IV	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji esketaminy w postaci aerozolu do nosa w połączeniu z SSRI/SNRI u chorych, którzy ukończyli 32 tygodnie stosowania esketaminy w aerozolu do nosa podczas leczenia w badaniu	26 kwietnia 2021 r.	5 sierpnia 2024 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
					54135419TRD3013 (NCT04338321).		
<i>A Randomized, Open-label, Rater-Blinded, Active-Controlled, International, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Compared With Quetiapine Extended-Release in Adult and Elderly Participants With Treatment-Resistant Major Depressive Disorder Who Are Continuing a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor</i>	NCT04338321	Rekrutujące	Janssen-Cilag International NV	RCT, otwarte, międzynarodowe, wielośrodkowe, zaślepienie dla badaczy, z aktywną kontrolą, z grupami równoległymi, fazy III	Ocena skuteczności elastycznego dawkowania esketaminy w aerozolu do nosa w porównaniu z kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu (XR), w połączeniu z SSRI/SNRI w osiągnięciu remisji u chorych z opornym na leczenie MDD z obecnym umiarkowanym do ciężkiego epizodem depresyjnym.	21 sierpnia 2020 r.	15 grudnia 2022 r.
<i>University of Iowa Interventional Psychiatry Service Patient Registry</i>	NCT04480918	Rekrutujące	Mark Niciu	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Zbadanie skutków terapii interwencyjnej/zabiegowej w depresji opornej na leczenie (TRD).	2 listopada 2020 r.	sierpień 2050 r.
<i>A multicentre, double-blind, randomised, placebo - controlled phase II study to assess efficacy, safety and pharmacokinetics of inhaled Esketamine in subjects with</i>	2018-002669-20	Trwające	Celon Pharma SA	RCT, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, fazy II	Ocena efektywności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki esketaminy podanej drogą inhalacyjną chorym z lekooporną depresją dwubiegunową.	18 września 2018 r.	b/d

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>treatment-resistant bipolar depression.</i>							
<i>A multicentre, double-blind, randomised, placebo - controlled phase II study to assess efficacy, safety and pharmacokinetics of inhaled Esketamine in subject with treatment-resistant depression in the course of Major Depressive Disorder</i>	2018-001963-22	Trwające	Celon Pharma SA	RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, fazy II	Oceny efektywności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki Esketaminy podanej drogą inhalacyjną chorym z lekoopornym ciężkim zaburzeniem depresyjnym.	29 sierpnia 2018 r.	b/d
<i>An Open-label Long-term Extension Safety Study of Intranasal Esketamine in Treatment resistant Depression</i>	2015-003578-34	Trwające	Janssen-Cilag International NV	Eksperymentalne, wieloośrodkowe, otwarte, fazy III	Ocena bezpieczeństwa i tolerancji esketaminy w postaci aerozolu do nosa u chorych z TRD.	02 sierpnia 2016 r.	grudzień 2022 r.
<i>The effects of esketamine and treatment expectation in acute major depressive disorder: a pharmacological fMRI-study (Expect)</i>	2020-000784-23	Trwające	Philipps-Universität Marburg	RCT, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi, fazy III	Zbadanie psychologicznych i neuronalnych mechanizmów leżących u podstaw podstaw przeciwdepresyjnych skutków oczekiwań oraz ich interakcji z farmakologicznymi skutkami działania esketaminy.	17 listopada 2020 r.	b/d

Data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 86.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"depression" [All Fields] OR "depressive" [All Fields] OR "depressions" [All Fields]	484 009
#2	"esketamin" [All Fields] OR "esketamine" [All Fields] OR "esketamine hydrochloride" [All Fields] OR "Kataved" [All Fields] OR "L-Ketamine" [All Fields] OR "S-Ketamine" [All Fields] OR "Spravato" [All Fields] OR "Ketanest" [All Fields] OR "s ketamin" [All Fields] OR "s ketamine" [All Fields] OR "s-ketamin" [All Fields] OR "Vesierra" [All Fields]	950
#3	#1 AND #2	408
#4	random* [All Fields] OR randomised [All Fields] OR randomized [All Fields] OR RCT [All Fields] OR controlled [All Fields] OR control [All Fields] OR prospective [All Fields] OR prospectiv* [All Fields] OR comparative [All Fields] OR comparativ* [All Fields] OR study [All Fields] OR studies [All Fields] OR cohort [All Fields] OR cohort* [All Fields] OR retrospective [All Fields] OR retrospectiv* [All Fields] OR observational [All Fields] OR experimental [All Fields] OR "cross-sectional" [All Fields] OR "cross sectional" [All Fields] OR "follow up" [All Fields] OR "followup" [All Fields] OR trial [All Fields] OR trial* [All Fields] OR blind [All Fields] OR blind* [All Fields] OR mask [All Fields] OR mask* [All Fields] OR "systematic overview" [All Fields] OR "systematic review" [All Fields] OR metaanalysis [All Fields] OR "meta-analysis" [All Fields] OR "meta analysis" [All Fields]	17 125 308
#5	#3 AND #4	309

Data wyszukiwania: 14.04.2021

Tabela 87.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, tt, kw]
#1	"depression" OR "depressive" OR "depressions"	91 601	751 024
#2	"esketamin" OR "esketamine" OR "esketamine hydrochloride" OR "Kataved" OR "L-Ketamine" OR "S-Ketamine" OR "Spravato" OR "Ketanest" OR "s ketamin" OR "s ketamine" OR "s-ketamin" OR "Vesierra"	621	1 632^^
#3	#1 AND #2	231^	663
#4	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "followup" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic	1 771 877	23 385 806^^^

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, tt, kw]
	overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"		
#5	#3 AND #4	231	508
#6	[embase]/lim	n/d	177

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (182), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 47, Cochrane Protocols 2, Cochrane answers 0

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 14.04.2021 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 88.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	esketamine	106
	Spravato	47
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(esketamine OR Spravato)	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(esketamine OR Spravato)	2
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	esketamine	56
	Spravato	39
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(esketamine OR Spravato) AND major depressive disorder	30
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(esketamine OR Spravato) AND major depressive disorder	15
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	esketamina	0
	Spravato	0

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 14.04.2021 r.

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 89.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Bahji 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: Niska jakość	MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL) oraz Cochrane Database of Systematic Reviews przez Ovid. Przeszukano również ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register oraz Australian and New Zealand Clinical Trials Registry oraz listy referencyjne włączonych badań i recenzji tematycznych pod kątem odpowiednich artykułów. Data przeszukania baz: do 13 grudnia 2019 r.	Ustalenie skuteczności ketaminy względem esketaminy lub innych preparatów ketaminy w wywołaniu remisji i poprawy objawów depresji - zarówno jednobiegunowej, jak i dwubiegunowej. Zbadano również bezpieczeństwo ketaminy w leczeniu depresji.	<p>W porównaniu z donosową esketaminą, dożylna racemiczna ketamina wykazała bardziej znaczące wskaźniki ogólnej odpowiedzi i remisji objawów, a także mniejszą liczbę przypadków rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano żadnych znaczących różnic między wpływem racemicznej ketaminy lub esketaminy na TRD vs. nie-TRD lub między populacjami MDD vs. BD.</p> <p>Chociaż obecne dane sugerują, że racemiczna ketamina (i.v.) jest lepsza od donosowej esketaminy, ESK została zatwierdzona przez FDA i posiada więcej danych z badań długoterminowych o dużej liczebności badanych chorych.</p> <p>W przypadku bardzo krótkotrwałego stosowania dostępne dane wskazują na wyraźny i spójny efekt przeciwdepresyjny ketaminy w porównaniu z esketaminą w odniesieniu do różnych warunków kontrolnych, rozpoczynający się w ciągu kilku godzin od podania i utrzymujący się do 7 dni po podaniu pojedynczej dawki.</p> <p>Chociaż racemiczna ketamina wykazała znaczące krótkoterminowe korzyści w kilku badaniach klinicznych, długoterminowe korzyści pozostają niewystarczająco zbadane. Obecnie dowody dotyczące skuteczności pozostają mało wiarygodne, potrzeba więcej randomizowanych, kontrolowanych badań w celu zbadania kwestii skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wszystkich form ketaminy w leczeniu</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>depresji. Co więcej, chociaż ketamina stanowi innowacyjne, szybko działające, eksperymentalne leczenie depresji dwubiegunowej i jednobiegunowej, droga podawania stanowi praktyczne ograniczenie, które zostało w pewnym stopniu rozwiązane przez donosową formulację esketaminy.</p>
<p><i>Di Vincenzo 2021</i></p>	<p>Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość</p>	<p>EMBASE, PsycInfo i PubMed. Dodatkowo przeszukano ClinicalTrials.gov i 10 pierwszych stron Google Scholar. Ponadto uwzględniono wszelkie adekwatne odniesienia zidentyfikowane w artykułach z wyszukiwania wstępnego, aby uchwycić dodatkową istotną istniejącą literaturę. Data przeszukania baz: do lipca 2020 r.</p>	<p>Podsumowanie i synteza istniejącej literatury na temat skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji ketaminy w leczeniu depresji w populacjach chorych w wieku ≤18 i ≥60 lat.</p>	<p>Wśród retrospektywnych i prospektywnych badań z udziałem starszych osób dorosłych istnieją sprzeczne dowody dotyczące bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności preparatów ketaminy jako leków przeciwdepresyjnych. W największym badaniu, obejmującym ponad 60,5% starszych dorosłych nie stwierdzono, aby donosowa ESK była bardziej skuteczna niż PLC po 28 dniach, podczas gdy w prawie identycznym badaniu przeprowadzonym z udziałem osób dorosłych w wieku 18–65 lat stwierdzono wyższą skuteczność ESK. Zaobserwowano, potencjalną opóźnioną skuteczność dawek ESK lub wpływ dodatkowego podania AD, które mogło wpłynąć na skuteczność po dłuższym czasie.</p> <p>W przypadku osób starszych ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano w dwóch badaniach obejmujących największe populacje. W największym badaniu, RCT, ustalono, że dwa poważne zdarzenia niepożądane (niepokój i wzrost ciśnienia krwi) były związane z ekspozycją na esketaminę. Ponadto cztery zdarzenia niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do przerwania leczenia w grupie ESK, w porównaniu z dwoma w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane wydają się być częstsze i mniej tolerowane u osób starszych niż u osób w wieku <60 lat. Objawy neurologiczne były częściej zgłaszane u osób starszych, jednak nie wiadomo, czy są one związane z ketaminą, czy raczej z osłabieniem funkcji poznawczych związanym z wiekiem. Inne zdarzenia niepożądane</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				zgłaszane u osób starszych, ale nie u nastolatków, obejmują: łagodne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, łagodne objawy urologiczne, biegunkę, problemy z siedzeniem i problemy ze snem.
<i>Dold 2020</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: Niska jakość	ClinicalTrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, PubMed/Medline i PsycINFO. Ponadto ręcznie przeszukano referencje wszystkich zawartych badań, powiązanych przeglądów i wytycznych w celu uzyskania dalszych odpowiednich publikacji. Data przeszukania baz: ostatnie przeszukanie w styczniu 2020 r.	Charakterystyka skuteczności esketaminy w postaci aerozolu do nosa.	Metaanaliza pozwoliła zaobserwować wyższą średnią różnicę w wynikach MADRS dla dodatkowej farmakoterapii z donosową ESK (4,09 punktów całkowitego wyniku MADRS) w porównaniu z lekami antypsychotycznymi II generacji (ang. <i>second-generation antipsychotics</i> , SGA) (2,05 punktu). Siła efektu dla ESK w postaci aerozolu do nosa + AD była prawie dwukrotnie większa niż w przypadku SGA+AD. Co więcej, średnia różnica wyników MADRS dotycząca donosowej esketaminy jest znacznie wyższa niż 2-punktowa różnica sugerowana jako istotna klinicznie przez <i>Montgomery'ego i Mollera</i> (2009). Porównując różne wielkości efektów dla dodanego donosowego leczenia ESK i SGA, należy wziąć pod uwagę, że znaczna większość badań dotyczących augmentacji SGA różni się metodologicznie od tych, w których badano ESK. W konsekwencji średnie zmniejszenie wyniku MADRS ocenione dla donosowej esketaminy nie może być bezpośrednio porównane ze zmniejszeniem wyniku w przypadku dodatkowego leczenia SGA. Wielkość efektu w badaniach donosowej ESK wskazuje na jej wysoką skuteczność w opornych na leczenie stanach MDD w porównaniu z innymi dobrze ugruntowanymi opcjami farmakologicznymi opartymi na dowodach, takimi jak augmentacja za pomocą SGA.
<i>McIntyre 2020</i>	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA;	Przeszukano PubMed / MedLine i Google Scholar. Przeszukano ponadto listy referencyjne zidentyfikowanych artykułów w	Ilościowe określenie wielkości efektów działania preparatów ketaminy przy różnych drogach podawania u dorosłych z TRD.	Zaobserwowano, że siła efektu działania była najwyższa dla ketaminy (i.v.) po 2–6 dniach, natomiast dla esketaminy (i.n.) po 24 godzinach.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość	<p>celu odnalezienia dodatkowych badań.</p> <p>Wybrane artykuły ograniczono do badań z udziałem ludzi i opracowań w języku angielskim.</p> <p>Data przeszukania baz: do 24 czerwca 2019 r.</p>		<p>Metaanaliza efektów losowych ujawniła duży, ale nieistotny efekt racemicznej ketaminy (i.n.) oraz duży i istotny efekt ESK (i.n.). Po 24 godzinach racemiczna ketamina i ESK miały odpowiednio wartości $g=1,310$ (N=1, 95% CI: 0,465; 2,156, $p < 0,01$) oraz $g=1,233$ (N=4, 95% CI: 0,506; 1,960, $p < 0,01$). Po 2–6 dniach racemiczna ketamina i ESK miały odpowiednio wartości $g=0,691$ (N=1, 95% CI: 0,020; 1,362, $p=0,044$) oraz $g=0,487$ (N=1, 95% CI: 0,143; 0,830, $p < 0,01$). Po 7–20 dniach ESK osiągnęła wartość $g=1,018$ (N=4, 95% CI: 0,499; 1,538, $p < 0,01$). W 21–28 dniach ESK osiągnęła wartość $g=0,417$ (N=3, 95% CI: 0,238; 0,596, $p < 0,01$). Heterogeniczność dotycząca formulacji preparatu ESK przy podaniu donosowym była umiarkowana do wysokiej i istotna statystycznie ($p=0,014$, $I^2=62,54\%$). Nie można było obliczyć heterogeniczności formulacji racemicznej ketaminy do podania donosowego ze względu na małą liczbę badań. Heterogeniczność dotycząca wszystkich preparatów donosowych była wysoka i istotna statystycznie ($p=0,015$, $I^2=59,74\%$).</p> <p>Trudność w interpretacji otrzymanego wyniku polega jednak na tym, że większość badań ketaminy (i.v.) to badania z pojedynczym wlewem, podczas gdy w przypadku podania donosowego ketaminy są to badania z powtórными dawkami. Ponadto w kilku badaniach esketaminy rozpoczęto jednoczesne stosowanie leku antydepresyjnego.</p> <p>Wyniki metaanalizy potwierdzają skuteczność preparatów i.v. (roztwór racemiczny, esketamina), i.n. (roztwór racemiczny, esketamina) i p.o. (roztwór racemiczny) preparatów ketaminy u dorosłych z TRD.</p>
<i>Papakostas 2020</i>	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB;	PubMed/MEDLINE do stycznia 2019	Charakterystyka skuteczności esketaminy w postaci aerozolu do nosa.	Metaanaliza wyników 5 badań wykazała, że donosowa esketamina w skojarzeniu z lekiem przeciwdepresyjnym wykazuje wyższą skuteczność niż placebo pod

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość			względem zmiany wyniku MADRS, odpowiedzi i remisji (N = 774, SMD = 0,36, 95% CI = 0,24–0,49, P < 0,0001; odpowiedź: współczynnik ryzyka [RR] = 1,40, 95 % CI = 1,22–1,61, p < 0,0001; remisja: RR = 1,45, 95% CI = 1,20–1,75, p < 0,0001). Wyniki były statystycznie istotne niezależnie od różnic w badanych populacjach chorych. Donosowa esketamina u chorych z MDD, którzy są oporni na leczenie wydaje się być skuteczną strategią leczenia.
Xiong 2020	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość	PubMed, Medline, Embase i Cochrane. Data przeszukania baz: od daty powstania do 1 lipca 2020 r.	Porównanie krótkotrwałych skutków przeciwdziałania myślom samobójczym pojedynczej dawki ketaminy w różnych preparatach/drogach podania z wynikami z badań RCT, zbadanie potencjalnych efektów moderacyjnych wdrożonych skal myśli samobójczych i optymalizacja leczenia myśli samobójczych za pomocą ketaminy.	Po 230 minutach/4 godz. po podaniu, sumaryczna wielkość efektu dla racemicznej ketaminy (i.v.) i ESK (i.n.) wynosiła 1,096 (N=5, 95% CI: 0,576; 1,617, p <0,001). 24 godziny po podaniu punktacja Hedge'a dla obu preparatów wyniosła 1,080 (N=7, 95% CI: 0,860; 1300, p <0,001). Podana dożylnie racemiczna ketamina miała większy efekt niż podana donosowo ESK po 230 minutach/4 godz. i mniejszy efekt po 24 godz. po podaniu. Po 230 minutach/4 godz. po podaniu, podana dożylnie racemiczna ketamina osiągnęła wynik g=1,166 (N=4, 95% CI: 0,409; 1,923, p=0,003). 24 godziny po leczeniu, dożylna racemiczna ketamina miała wynik g Hedge'a wynoszący 1,035 (N=6, 95% CI: 0,793; 1,277, p <0,001). Jedynie kwalifikujące się badanie, w którym testowano donosową ESK, uzyskała wielkość efektu g=1,023 (N=1, 95% CI: 0,615; 1,432, p <0,001) oraz 1,309 (N=1, 95% CI: 0,857; 1,761, p <0,001) po odpowiednio 4 i 24 godz. po podaniu. Wielkość efektu po 2 godz. dla racemicznej ketaminy (i.v.) wynosiła 1,633 (N=3, 95% CI: 0,802; 2,465, p <0,001) w badaniu donosowej ESK nie oceniano wskaźników dot. myśli samobójczych 2 godz. po podaniu.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Heterogeniczność we wszystkich badaniach (k=9) była umiarkowana do dużej i istotna statystycznie ($p=0,018$, $I^2=56,82\%$). Nie można było określić heterogeniczności badania donosowej ESK ze względu na małą liczebność próby (k=1).</p> <p>Wyniki meta-analizy potwierdzają działanie zapobiegające myślom samobójczym pojedynczej dawki ketaminy/ESK 2 godz., 4 godz. i potencjalnie 24 godz. po podaniu.</p>
Yang 2021	<p>Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość</p>	<p>PubMed, Embase i Cochrane Library. Ponadto przeszukano listy referencyjne z wybranych badań. Data przeszukania baz: od stycznia 2010 r. do czerwca 2020 r.</p>	<p>Kompleksowa analiza zdarzeń niepożądanych ESK w leczeniu MDD.</p>	<p>Włączone badania RCT oceniały krótkoterminowe zdarzenia niepożądane ESK do 4 tygodni po pierwszej dawce. Dlatego wymagana jest dalsza obserwacja i weryfikacja występowania długoterminowych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Podczas leczenia MDD esketaminą należy zwrócić uwagę na krótkotrwałe zdarzenia niepożądane, zwłaszcza zawroty głowy, dysocjację, niedoczulicę, sedację, nudności, zawroty głowy i parestezję.</p> <p>Stwierdzono również, że większość zdarzeń niepożądanych występujących w dniach dawkowania było krótkotrwałych i łagodnych lub umiarkowanych.</p> <p>Porównano również częstość występowania zdarzeń niepożądanych różnych sposobów podawania esketaminy, w podgrupie ESK podawanej donosowo stwierdzono głównie nudności, dysocjację, zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>), zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i>) i niedoczulicę.</p>
Zheng 2020	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość</p>	<p>PubMed, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Library, WanFang i Chinese Journal Net. Przeszukano również listy referencyjne włączonych badań, odpowiednie artykuły przeglądowe i materiały z</p>	<p>Ocena skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa donosowej esketaminy w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych (MDD).</p>	<p>Na podstawie 4 badań RCT donosowa esketamina zastosowana w skojarzeniu była znacząco lepsza niż PLC pod względem odpowiedzi antydepresyjnej (NNT=7) i remisji (NNT=9). Po leczeniu trwającym od 8 do 28 dni zaobserwowano odpowiedź u 55,2% chorych otrzymujących donosowo ESK (w porównaniu z 34,2% w ramieniu PLC), 41,4% chorych uzyskało remisję na</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>głównych spotkań pod kątem dodatkowych badań.</p> <p>Data przeszukania baz: od powstania bazy do 1 sierpnia 2019 r.</p>		<p>podstawie oceny objawów (w porównaniu z 25,3% w grupie PLC). Co ważne, w porównaniu z PLC, zaobserwowano wyższą odpowiedź przeciwdepresyjną i remisję dla ESK już po <2 godz., osiągając maksimum po 24 godzi. i utrzymując się do 28. dnia.</p> <p>Chociaż donosowa ESK była związana z wyższym odsetkiem przerywania leczenia z powodu nietolerancji, przerwanie leczenia z jakiegokolwiek powodu i nieskuteczność były podobne w obu grupach.</p> <p>Wyniki dotyczące przeciwdziałania samobójstwom donosowej ESK były niespójne we wszystkich włączonych badaniach.</p> <p>Zmienny zakres dawek (28–84 mg) i częstości podania (2 w porównaniu z 8 razy) donosowej ESK we włączonych badaniach RCT, różne definicje remisji (całkowity wynik MADRS ≤12 lub ≤10) i czas trwania badania (8–28 dni) oraz stosowanie donosowej ESK w przypadku MDD u dorosłych, ograniczając w ten sposób możliwość uogólnienia wyników na inne grupy wiekowe były ograniczeniami przeprowadzonej meta-analizy.</p> <p>Na podstawie wyników metaanalizy, stwierdzono, że donosowa ESK była związana z bardzo szybkim działaniem przeciwdepresyjnym i była stosunkowo bezpieczna i tolerowana przez chorych z MDD. Długoterminowy efekt terapeutyczny, bezpieczeństwo i tolerancję ESK należy zbadać w dalszych badaniach RCT.</p>

7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 90.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja							
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE							
		<i>Bahji 2021</i>	<i>Di Vincenzo 2021</i>	<i>Dold 2020</i>	<i>McIntyre 2020</i>	<i>Papakostas 2020</i>	<i>Xiong 2020</i>	<i>Yang 2021</i>	<i>Zheng 2020</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICOS?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK

Domena*		Publikacja							
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE							
		<i>Bahji 2021</i>	<i>Di Vincenzo 2021</i>	<i>Dold 2020</i>	<i>McIntyre 2020</i>	<i>Papakostas 2020</i>	<i>Xiong 2020</i>	<i>Yang 2021</i>	<i>Zheng 2020</i>
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	-	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena*		Publikacja							
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE							
		<i>Bahji 2021</i>	<i>Di Vincenzo 2021</i>	<i>Dold 2020</i>	<i>McIntyre 2020</i>	<i>Papakostas 2020</i>	<i>Xiong 2020</i>	<i>Yang 2021</i>	<i>Zheng 2020</i>
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	-	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów)	TAK	-	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena*		Publikacja							
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE							
		<i>Bahji 2021</i>	<i>Di Vincenzo 2021</i>	<i>Dold 2020</i>	<i>McIntyre 2020</i>	<i>Papakostas 2020</i>	<i>Xiong 2020</i>	<i>Yang 2021</i>	<i>Zheng 2020</i>
	systematycznych z ilościową syntezą danych)								
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska jakość	Bardzo niska jakość	Niska jakość	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. Badanie *TRANSFORM-2*

<i>TRANSFORM-2 (Popova 2019)</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizację przeprowadzono przy pomocy wygenerowanego komputerowo harmonogramu randomizacji. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1: 1 do grup esketamina (ESK) (56 mg lub 84 mg) w aerozolu do nosa lub placebo w aerozolu do nosa w skojarzeniu z nowo rozpoczętym, doustnym lekiem przeciwdepresyjnym. Randomizacja została zrównoważona za pomocą losowo permutowanych bloków i została stratyfikowana według kraju i klasy doustnych leków przeciwdepresyjnych (inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI));</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: chorzy, badacze, personel ośrodka, osoby oceniające wyniki i osoby analizujące dane zostali zaślepieni na przydzielone leczenie. Oba badane leki donosowe (ESK i PLC) były dostarczane w jednorazowych rozpylaczach do nosa o identycznym wyglądzie i opakowaniu. Każde urządzenie zawierało 200 ml roztworu i dostarczyło dwa rozpylenia ESK (całkowita dawka 28 mg na urządzenie) lub PLC. Aby utrzymać zaślepienie, do donosowego PLC dodano środek gorzki, aby zasymulować smak roztworu ESK, wszystkim chorym podano trzy urządzenia na wszystkich sesjach;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 281 (64,6%) z 435 włączonych chorych, w tym:</p> <p><u>z okresu skryningowego/prospektywnej obserwacji (28 dni+ przedłużenie do 3 tyg.)</u> łącznie 208 (47,8%) z 435 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 199 (45,7%) z powodu braku przejścia fazy skryningowej, 9 (2,1%) z powodu wyłączenia z analizy z powodu problemów z dobrą praktyką kliniczną w jednym z ośrodków; <p><u>z okresu podwójnie zaślepionego (28 dni)</u> łącznie 30 (13,2%) z 227 chorych</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy ESK+AD 18 (15,5%) z 116 chorych: 9 (7,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (3,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, po 2 (1,7%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz naruszenia protokołu badania, 1 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji; • z grupy PLC+AD 12 (10,8%) z 111 chorych: 7 (6,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 2 (1,8%) z powodu naruszenia protokołu badania, po 1 (0,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, utraty z okresu obserwacji oraz innych powodów; <p><u>z okresu otwartego (228 dni)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • utracono łącznie 43 (50,0%) z 86 chorych: 23 (26,7%) z powodu wzięcia udziału w badaniu TRD3008 sponsorowanym przez firmę Janssen (<i>NCT02782104</i>), 9 (10,5%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 6 (7,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 5 (5,8%) z innych powodów; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy obejmowały wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku podanego donosowo i jedną dawkę leku przeciwdepresyjnego podanego doustnie (analiza skuteczności) oraz co najmniej jedną dawkę któregośkolwiek z leków (analiz bezpieczeństwa);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Janssen Research and Development;</p> <p>Liczba ośrodków: 39 ośrodków (w 5 krajach);</p>

TRANSFORM-2 (Popova 2019)

Okres obserwacji: 28 dni¹⁰ (badanie składało się z 3 faz: badanie przesiewowe i prospektywna obserwacja: 28 dni; faza leczenia: 28 dni; obserwacja po leczeniu: do 228 dni);

Analiza statystyczna: wielkość próby zaplanowanej dla tego badania została obliczona przy założeniu różnicy w leczeniu dla fazy leczenia z podwójnie ślepą próbą równą 6,5 punktu w skali MADRS między grupą ESK+AD a grupą PLC+AD oraz odchyleniem standardowym równym 12, na podstawie wyników badania II fazy dotyczącego ESK w podaniu donosowym w leczeniu depresji opornej na leczenie i oceny klinicznej, założono dwustronny poziom istotności $\alpha=0,05$ i wskaźnik rezygnacji=25%. Aby osiągnąć moc badania równą 90%, konieczne było przydzielenie 98 chorych do każdej grupy.

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności, zmiana wyniku MADRS od wartości wyjściowej (dzień 1) do punktu końcowego (dzień 28), został przeanalizowany przy użyciu modelu efektów mieszanych z zastosowaniem pomiarów powtarzanych (MMRM). Model obejmował wyjściową punktację MADRS jako współzmienną oraz leczenie, kraj, klasę doustnych leków przeciwdepresyjnych (SNRI lub SSRI), interakcję dzień i dzień po leczeniu jako efekty stałe oraz losowy efekt chorego. Analiza wrażliwości punktu krytycznego skorygowanego o wartość delty została przeprowadzona w celu oceny odporności analizy MMRM na rosnące odchylenia od założenia o braku losowości. Analizy podgrup przeprowadzono zgodnie z modelem MMRM zastosowanym dla pierwszorzędowego punktu końcowego, w tym wieku, płci, wyjściowego nasilenia choroby, klasy leków przeciwdepresyjnych, liczby wcześniejszych niepowodzeń leczenia, upośledzenia czynnościowego i regionu.

Zastosowano podejście seryjnej selekcji informacji (ang. *gatekeeping*) (ustalona sekwencja), aby skorygować liczebność i kontrolować błędy typu I w odniesieniu do pierwszorzędowych i trzech kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (początek odpowiedzi klinicznej do dnia 2, zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana oraz zmiana wyniku PHQ-9). Trzy kluczowe drugorzędowe punkty końcowe analizowano sekwencyjnie i uznawano za istotne przy dwustronnym poziomie istotności $\alpha=0,05$ tylko wtedy, gdy punkt końcowy indywidualnie i poprzednie punkty końcowe w hierarchii, w tym pierwszorzędowy punkt końcowy, były istotne statystycznie przy dwustronnym poziomie istotności $\alpha=0,05$.

W pierwszym kluczowym drugorzędowym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności porównano odsetek uczestników z początkiem odpowiedzi klinicznej (zdefiniowanym jako $\geq 50\%$ redukcja wyniku MADRS do dnia 2., utrzymująca się do końca fazy leczenia metodą podwójnie ślepej próby z jednym wyjątkiem, tj. $\geq 25\%$ redukcja w stosunku do wartości wyjściowej MADRS była dozwolona w dniu 8., 15. lub 22.) przy użyciu testu chi-kwadrat Cochrańa-Mantela-Haenszela dostosowanego do kraju i klasy leków przeciwdepresyjnych.

Drugi i trzeci kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności - zmiana od wizyty początkowej do 4 tygodnia odpowiednio w skali Sheehana Disability Scale i PHQ-9 - przeanalizowano przy użyciu modelu MMRM opisanego dla pierwotnej analizy skuteczności, ale przy użyciu odpowiedniego wyniku wyjściowego dla tego instrumentu jako współzmiennej.

Inne drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały odsetek chorych z odpowiedzią ($\geq 50\%$ zmniejszenie w stosunku do wyjściowego wyniku MADRS) i chorych w remisji (zdefiniowanej jako wynik w skali MADRS ≤ 12) pod koniec 4-tygodniowej fazy leczenia metodą podwójnie ślepej próby, zmiany w skali CGI-S i objawów lęku (na podstawie skali *Generalized Anxiety Disorder*) oraz jakość życia i stan zdrowia uwarunkowane stanem zdrowia (na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L).

W analizie *post hoc* wskaźniki dotyczące odpowiedzi i remisji, liczby chorych, których trzeba leczyć, aby pożądaný efekt wystąpił u jednego chorego (NNT) oszacowano, na podstawie odwrotności różnicy ryzyka. Zmiana wyniku w skali *Generalized Anxiety Disorder* została przeanalizowana na podstawie danych przeniesionych z ostatniej obserwacji przy użyciu modelu analizy kowariancji (ANCOVA), z krajami i klasą leków przeciwdepresyjnych jako czynnikami oraz wynikiem wyjściowym jako zmienną towarzyszącą. Pozostałe zostały podsumowane opisowo.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

¹⁰ W publikacji przedstawiono wyniki dla 28 dniowego okresu, w którym chorzy przyjmowali nowy doustny lek przeciwdepresyjny w połączeniu z ESK w aerozolu do nosa lub PLC w aerozolu do nosa z lekiem przeciwdepresyjnym

TRANSFORM-2 (Popova 2019)

Kryteria włączenia:

- wiek: od 18 (lub więcej, jeśli minimalny prawnie akceptowalny wiek w kraju, w którym odbywa się badanie, wynosi >18 lat) do 64 lat, włącznie;
- na początku fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji chorzy muszą spełniać kryteria diagnostyczne DSM-5 dla pojedynczego epizodu MDD (w przypadku pojedynczego epizodu, czas trwania musi wynosić ≥ 2 lata) lub nawracającego MDD, bez cech psychotycznych, na podstawie oceny klinicznej i potwierdzonej przez MINI;
- na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji chorzy musieli wykazywać brak odpowiedzi (poprawa $\leq 25\%$) na ≥ 1 , ale ≤ 5 (jeśli obecny epizod trwa >2 lata, górna granica dotyczy tylko ostatnich 2 lat) przeciwdepresyjnych terapii leczniczych (w podaniu doustnym) w aktualnym epizodzie depresji, ocenione za pomocą MGH-ATRQ i potwierdzone odpowiednią dokumentacją (np. dokumentacja medyczna/ apteczna/recepty lub pismo od lekarza prowadzącego itp.). Ponadto chorzy przyjmujący inne doustne leczenie przeciwdepresyjne (na MGH-ATRQ) przez co najmniej poprzednie 2 tygodnie przy minimalnej dawce terapeutycznej lub powyżej:
 - w przypadku określonych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, które są przyjmowane podczas badania w dawce poniżej minimalnej dawki terapeutycznej MGH-ATRQ, dopuszczalny jest poziom we krwi mieszczący się w zakresie terapeutycznym (przeciwdepresyjnym) w celu ustalenia adekwatności leczenia przeciwdepresyjnego;
 - chorzy muszą kontynuować leczenie doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi w trakcie fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji, zgodnie z dokumentacją w PAQ. Brak leczenia przeciwdepresyjnego trwający co najmniej 4 dni w poprzednim okresie dwóch tygodni będzie uważany za niewystarczające przestrzeżenie zaleceń;
 - chorzy nie reagujący na obecnie stosowane doustne leki przeciwdepresyjne z fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji (zgodnie z oceną niezależnych, zdalnych badaczy) mogą kwalifikować się do randomizacji, jeśli wszystkie inne kryteria wejściowe są spełnione. Brak odpowiedzi na koniec badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji definiuje się jako $\leq 25\%$ poprawę całkowitego wyniku MADRS od 1. do 4. tygodnia oraz całkowity wynik MADRS ≥ 28 w 2. i 4. tygodniu;
- na początku fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji chory musi mieć łączny wynik IDS-C₃₀ ≥ 34 ;
- aktualny epizod dużej depresji, nasilenie objawów depresji (wymagany całkowity wynik MADRS w 1. tygodniu ≥ 28), odpowiedź na leczenie przeciwdepresyjne w obecnym epizodzie depresyjnym musi zostać potwierdzona za pomocą oceny *Site Independent Qualification Assessment*;
- chorzy stabilni pod względem medycznym na podstawie badania przedmiotowego, wywiadu medycznego, wyników parametrów życiowych (w tym ciśnienia krwi), pulsoksymetrii i EKG wykonanego w fazie przesiewowej/prospektywnej obserwacji;
- chorzy stabilni medycznie na podstawie klinicznych testów laboratoryjnych przeprowadzonych w fazie przesiewowej/prospektywnej obserwacji*:
 - chorzy z chorobami/zaburzeniami tarczycy w wywiadzie, które są leczone hormonami tarczycy, muszą przyjmować stałą dawkę przez 3 miesiące przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji;
 - u każdego chorego (niezależnie od historii chorób tarczycy), jeśli poziom hormonu TSH jest poza normalnym zakresem, należy oznaczyć poziom FT4**;
- chory musi czuć się komfortowo przy samodzielnym podawaniu leków donosowych i być w stanie postępować zgodnie z dostarczonymi instrukcjami podania donosowego;
- stosowanie antykoncepcji przez mężczyzn lub kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod antykoncepcji u osób uczestniczących w badaniach klinicznych:
 - kobiety, które nie mogą zająć w ciążę zdefiniowane jako:
 - po menopauzie, zdefiniowane jako brak miesiączki przez 12 miesięcy bez innej przyczyny medycznej. Wysoki poziom hormonu FSH (>40 IU/l lub mIU/ml w przedziale pomenopauzalnym może być stosowany do potwierdzenia stanu pomenopauzalnego u kobiet niestosujących hormonalnej antykoncepcji lub hormonalnej terapii zastępczej);
 - po trwałej sterylizacji: metody stałej sterylizacji obejmują histerektomię, obustronną salpingektomię, obustronne zamykanie/podwiązanie jajowodów oraz obustronne wycięcie jajników;
 - kobiety, o potencjale rozrodczym:
 - praktykowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń $<1\%$ rocznie przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu, antykoncepcja hormonalna może być podatna na interakcje z badanym lekiem, co może zmniejszać skuteczność metody antykoncepcji)***;

TRANSFORM-2 (Popova 2019)

- zgoda na stosowanie wysoce skutecznej metody przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku (jeśli wystąpią zmiany w potencjale rozrodczym po rozpoczęciu badania (np. kobieta, która nie jest aktywna heteroseksualnie, staje się aktywna), kobieta musi rozpocząć wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń, opisaną w kryteriach włączenia);
- kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążyowego w surowicy o wysokiej czułości (β -ludzka gonadotropina kosmówkowa) na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji, a przed podaniem pierwszej dawki badanego leku należy uzyskać ujemny wynik testu ciążyowego w moczu;
- u mężczyzn aktywnych seksualnie z kobietami w wieku rozrodczym w trakcie badania (tj. od dnia 1 zaślepionej fazy indukcji, przed randomizacją) i przez co najmniej 1 cykl spermatogenezy (definiowany jako około 90 dni) po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku donosowego:
 - stosowanie (ze swoją partnerką) wysoce skutecznych metod antykoncepcji spośród wymienionych powyżej;
 - stosowanie prezerwatyw (gdy partnerka jest w ciąży);
 - zgoda na nieoddawanie nasienia;
- chorzy muszą chcieć i być w stanie przestrzegać zakazów i ograniczeń określonych w niniejszym protokole;
- każdy chory musi podpisać zgodę wskazującą na fakt, że rozumie cel i procedury wymagane w badaniu oraz jest skłonny do udziału w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

- brak odpowiedzi na leczenie (potwierdzone utrzymującymi się objawami):
 - esketaminą lub ketaminą w aktualnym epizodzie dużej depresji według oceny klinicznej lub
 - wszystkimi doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi dostępnymi w danym kraju w fazie zaślepionego badania (tj. duloksetyna, escitalopram, sertralina i wenlafaksyna XR) w obecnym epizodzie dużej depresji (na podstawie MGH-ATRQ), lub
 - odpowiednio przebiegające leczenie elektrowstrząsami (EW) w aktualnym epizodzie dużej depresji, zdefiniowane jako co najmniej 7 zabiegów z jednostronną/obustronną EW;
- stymulacja nerwu błędnego (VNS) lub głęboka stymulacja mózgu (DBS) w obecnym epizodzie depresji;
- aktualne lub wcześniejsze rozpoznanie wg DSM-5 zaburzenia psychotycznego lub MDD z cechami psychotycznymi, zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi lub pokrewnymi (potwierdzonymi przez MINI), zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (tylko obecnie), niepełnosprawności intelektualnej (kody diagnostyczne DSM-5 317, 318.0, 318.1, 318.2, 315.8 i 319), zaburzeń ze spektrum autyzmu, zaburzeń osobowości typu borderline, antyspołecznych zaburzeń osobowości, w wywiadzie zaburzenia osobowości lub narcystyczne zaburzenia osobowości;
- myśli/zamiary mordercze, zgodnie z oceną kliniczną badacza lub myśli samobójcze z pewnym zamiarem działania w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej, zgodnie z oceną kliniczną badacza. Należy wykluczyć osoby zgłaszające myśli samobójcze z zamiarem działania lub zachowaniem samobójczym przed rozpoczęciem podwójnie zaślepionej fazy indukcji badania;
- historia umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń związanych z używaniem substancji lub alkoholu zgodnie z kryteriami DSM-5, z wyjątkiem nikotyny lub kofeiny, w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji;
- historia zaburzeń związanych z używaniem środków halucynogennych (przez całe życie) ketaminy, fencyklidyny (PCP), dietyloamidu kwasu lizergowego (LSD) lub 3,4-metylenodioksymetamfetaminy (MDMA);
- napady drgawkowe występujące obecnie lub w przeszłości (napady gorączkowe w dzieciństwie bez następstw nie są wykluczające);
- całkowity wynik UPSIT ≤ 18 , wskazujący na anosmię, podczas fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji;
- następujące schorzenia związane z układem sercowo-naczyniowym:
 - choroba naczyniowo-mózgowa z udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwinnym w wywiadzie;
 - tętniaki naczyniowe (w tym w aorcie wewnątrzczaszkowej, piersiowej, brzusznej lub obwodowych naczyń tętniczych);
 - choroba wieńcowa z zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dławicą piersiową lub zabiegiem rewaskularyzacji (np. angioplastyka wieńcowa lub operacja wszczepienia bajpasu) w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej;
 - hemodynamicznie znacząca choroba zastawkowa serca, taka jak niedomykalność mitralna, zwężenie aorty lub niedomykalność aorty;

TRANSFORM-2 (Popova 2019)

- niewydolność serca klasy III-IV wg NYHA o dowolnej etiologii;
- historia niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego pomimo diety, ćwiczeń lub terapii hipotensyjnej na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji lub wcześniejsza historia przelomu nadciśnieniowego lub trwające objawy niekontrolowanego nadciśnienia definiowanego jako skurczowe ciśnienie krwi w pozycji leżącej (SBP) >140 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) >90 mmHg podczas badań przesiewowych/prospektywnej fazy obserwacji, które nadal utrzymuje się powyżej tego zakresu przy powtarzanych testach;
- obecna lub w przeszłości znacząca niewydolność/stan płuc lub z wysyceniem tlenem krwi tętniczej <93% na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej lub w dniu 1 przed randomizacją;
- klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji lub w 1. dniu fazy podwójnie zaślepionej indukcji przed randomizacją, zdefiniowane jako:
 - podczas badań przesiewowych odstęp QTcF: ≥450 msec;
 - w dniu 1. (przed podaniem leczenia), odstęp QTcF: ≥450 msec na podstawie miejscowego EKG;
 - objawy bloku przedsionkowo-komorowego II i III stopnia, kompletnego bloku lewej odnogi pęczku Hisa lub kompletnego bloku prawej odnogi pęczku Hisa;
 - objawy nowopowstałego niedokrwienia;
 - arytmia (z wyjątkiem przedwczesnych skurczów przedsionków i przedwczesnych skurczów komór);
- w wywiadzie dodatkowe czynniki ryzyka *Torsades des Pointes* (np. niewydolność serca, hipokaliemia, wywiad rodzinny w zakresie zespołu długiego QT);
- w wywiadzie lub obecnie objawy i oznaki wskazujące na marskość wątroby (np. żylaki przełyku, wodobrzusze i wydłużony czas protrombinowy) lub wartości ALT lub AST ≥2xGGN lub bilirubina całkowita >1,5-krotność GGN w fazie badań przesiewowych/prospektywnej obserwacji;
- pozytywny wynik testów na obecność narkotyków (w tym barbituranów, metadonu, opiatów, kokainy, fencyklidyny i amfetaminy/metamfetaminy) na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej lub w 1. dniu fazy podwójnie zaślepionej indukcji^{^^};
- niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >9%) w fazie przesiewowej/prospektywnej obserwacji lub w wywiadzie w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania cukrzycowa kwasica ketonowa, śpiączka hiperglikemiczna lub ciężka hipoglikemia z utratą świadomości;
- nieleczona jaskra, aktualnie penetrujący lub perforujący uraz oka, uraz mózgu, encefalopatia nadciśnieniowa, terapia dokanałowa z przeciekami komorowymi lub jakikolwiek inny stan związany ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym lub zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub planowaną operacją oka;
- jakikolwiek stan anatomiczny lub medyczny, który według oceny klinicznej badacza może utrudniać dostarczanie lub wchłanianie badanego leku donosowego;
- w wywiadzie historia nowotworów złośliwych w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji (z wyjątkiem raka płaskonabłonkowego i podstawnokomórkowego raka skóry oraz raka *in situ* szyjki macicy lub nowotworu złośliwego, który w opinii badacza jest uważany za wyleczony przy minimalnym ryzyku nawrotu);
- znane alergie, nadwrażliwość, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania esketaminy/ketaminy i/lub jej substancji pomocniczych lub wszystkich dostępnych doustnych leków przeciwdepresyjnych w fazie indukcji badania;
- jakiegokolwiek zabronione terapie, które nie pozwoliłyby na podanie leczenia w dniu 1. badania;
- przyjmowanie całkowitej dziennej dawki benzodiazepin >6 mg/dobę równoważności lorazepamu na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji;
- wynik ≥5 w kwestionariuszu STOP-Bang, chorego z obturacyjnym bezdechem sennym można włączyć do badania, jeśli używa urządzenia z dodatkim ciśnieniem w drogach oddechowych lub innego leczenia/terapii, które skutecznie leczy bezdech senny (tj. AHI <30);
- otrzymanie badanego leku (w tym szczepionki) lub użycie inwazyjnego badanego wyrobu medycznego w ciągu 60 dni przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji lub udział w ≥2 interwencyjnych badaniach klinicznych dotyczących MDD lub innych zaburzeń psychiatrycznych (z różnymi badanymi lekami) w poprzednim roku przed rozpoczęciem fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji lub zapisanie do interwencyjnego badania naukowego;
- kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajść w ciążę w trakcie włączenia do badania lub w ciągu 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku donosowego;
- rozpoznany zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). Badanie na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) nie jest wymagane;

TRANSFORM-2 (Popova 2019)			
<ul style="list-style-type: none"> • jakikolwiek stan lub sytuacja/okoliczność, w przypadku której w opinii badacza udział nie leżałby w najlepszym interesie podmiotu (np. zagroziłby dobremu samopoczuciu) lub które mogłyby zapobiec, ograniczyć lub zmylić oceny; • poważny zabieg chirurgiczny (np. wymagający znieczulenia ogólnego) w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji lub chory nie wyzdrowiał w pełni po operacji lub planuje operację w czasie uczestnictwa w badaniu; • chory jest pracownikiem badacza lub ośrodka badawczego, bezpośrednio zaangażowanym w proponowane badanie lub inne badania pod kierunkiem tego badacza lub ośrodka badawczego, a także członkiem rodzin pracowników lub badacza; • ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). 			
Dane demograficzne			
Parametr	ESK+AD	PLC+AD	
Liczba chorych	114	109	
Mężczyźni, n (%)	39 (34,2)	46 (42,2)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	44,9 (12,58)	46,4 (11,14)	
Wiek w momencie rozpoznania dużej depresji, średnia (SD) [lata]	32,1 (12,53)	35,3 (13,04)	
Czas trwania bieżącego epizodu, średnia (SD) [tygodnie]	111,4 (124,28)	118,0 (187,37)	
Wynik w skali MADR, średnia (SD)	37,0 (5,69)	37,3 (5,66)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	27,5 (5,84)	28,6 (6,24)	
Rasa, n (%)	azjatycka	1 (0,9)	1 (0,9)
	czarna/afroamerykanie	6 (5,3)	5 (4,6)
	biała	106 (93,0)	102 (93,6)
	mieszana	1 (0,9)	1 (0,9)
Status zatrudnienia ^{^^^} , n (%)	każdy rodzaj zatrudnienia	68 (59,6)	63 (57,8)
	każdy rodzaj braku zatrudnienia	34 (29,8)	35 (32,1)
	inne	12 (10,5)	11 (10,1)
Kraj, n (%)	Czechy	30 (26,3)	28 (25,7)
	Niemcy	10 (8,8)	10 (9,2)
	Polska	20 (17,5)	18 (16,5)
	Hiszpania	9 (7,9)	9 (8,3)
	Stany Zjednoczone	45 (39,5)	44 (40,4)
Liczba wcześniej przyjmowanych leków przeciwdepresyjnych [#] , n (%)	1 lub 2	78 (68,4)	72 (66,1)
	≥3	36 (31,6)	37 (33,9)
	SNRI	77 (67,5)	75 (68,8)

TRANSFORM-2 (Popova 2019)			
Klasa leków antydepresyjnych, n (%)	SSRI	37 (32,5)	34 (31,2)
Leki antydepresyjne, n (%)	duloksetyna	60 (52,6)	61 (56,0)
	escitalopram	21 (18,4)	17 (15,6)
	sertralina	16 (14,0)	16 (14,7)
	wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu	17 (14,9)	15 (13,8)
INTERWENCJA			
<p>Wszyscy chorzy zostali przeszkoleni i przećwiczyli używanie urządzenia donosowego przed pierwszym podaniem. Chorzy samodzielnie podawali badany lek donosowo w ośrodku klinicznym pod bezpośrednim nadzorem badacza.</p> <p>W każdym punkcie czasowym będzie używane jedno urządzenie, którego można użyć do wykonania dwóch rozpyleń. Urządzenia donosowe zawierające ESK dostarczają dawkę 14 mg na rozpylenie, co daje łącznie 28 mg na pojedyncze urządzenie (tj. 2 rozpylenia).</p> <p>Interwencja badana: ESK (56 mg lub 84 mg) w postaci aerozolu do nosa (każde urządzenie zawierało 200 µl roztworu i dostarczyło 2 rozpylenia ESK (dla całkowitej dawki 28 mg na urządzenie)), podawana 2 razy w tygodniu w połączeniu z nowo rozpoczętym, doustnym lekiem antydepresyjnym podawanym codziennie (<i>open-label</i>). W ramieniu ESK+AD całkowita dawka 56 mg ESK została podana przy użyciu dwóch aktywnych urządzeń i jednego urządzenia z PLC, natomiast całkowita dawka 84 mg ESK została dostarczona przy użyciu 3 aktywnych urządzeń. W celu poprawy tolerancji podanie ESK rozpoczęto pierwszego dnia w dawce 56 mg, z możliwością, zwiększenia dawki do 84 mg lub utrzymania dawki 56 mg w dniach 4., 8., 11. lub 15. (po czym dawka pozostała stabilna). Podanie w czasie 0 (definiowanym jako czas podania pierwszego aerozolu donosowego do jednego nozdrza z pierwszego urządzenia donosowego) oraz po 5 i 10 minutach.</p> <p>1. dnia fazy podwójnie zaślepionej indukcji u wszystkich chorych zostało rozpoczęte nowe, leczenie doustnymi lekami antydepresyjnymi (<i>open-label</i>). Każdy chory miał otrzymać 1 z 4 doustnych leków antydepresyjnych z 2 różnych klas leków przeciwdepresyjnych: SSRI (escitalopram lub sertralina) lub SNRI (duloksetyna lub wenlafaksyna XR);</p> <p>Leczenie wspomagające: wszelkie leki wymienione w MGH-ATRQ i przyjmowane na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji ze wskazań innych niż depresja (np. bezsenność) powinny być kontynuowane podczas fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji, ale należy je przerwać przed początkiem podwójnie zaślepionej fazy indukcji. Terapie towarzyszące muszą być rejestrowane przez cały czas trwania badania, począwszy od podpisania świadomej zgody, aż do ostatniej wizyty. Informacje na temat jednoczesnych terapii należy również uzyskać po upływie tego czasu tylko w połączeniu z nowymi lub nasilającymi się zdarzeniami niepożądanymi, aż do ustąpienia zdarzenia. Chorzy powinni kontynuować przyjmowanie dozwolonych leków towarzyszących (np. leków na nadciśnienie) zgodnie z regularnym harmonogramem. Chorzy otrzymujący psychoterapię (w tym terapię poznawczo-behawioralną, CBT) mogą kontynuować psychoterapię, jednak CBT musi trwać przez ostatnie 3 miesiące przed rozpoczęciem fazy badań przesiewowych/prospektywnej obserwacji. W trakcie badania dozwolona jest nowa psychoterapia. Wszystkie terapie (leki na receptę lub dostępne bez recepty, w tym szczepionki, witaminy, suplementy ziołowe, terapie nefarmakologiczne, tj. psychoterapia, stymulacja elektryczna, akupunktura, specjalne diety i schematy ćwiczeń) inne niż badany lek muszą być odnotowane;</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC w aerozolu do nosa, podawane dwa razy w tygodniu, w połączeniu z nowo rozpoczętym, doustnym lekiem antydepresyjnym podawanym codziennie (<i>open-label</i>). PLC w podaniu donosowym w czasie 0 (definiowanym jako czas podania pierwszego aerozolu donosowego do jednego nozdrza z pierwszego urządzenia donosowego) oraz po 5 i 10 minutach.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS; • odpowiedź kliniczna; • zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS); • zmiana wyniku w Kwestionariuszu Zdrowia Chorego (PHQ-9); 			

TRANSFORM-2 (Popova 2019)

- częstość odpowiedzi i remisji (odpowieź definiowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej oraz remisja definiowana jako wynik MADRS ≤ 12);
- zmiana wyniku w Kwestionariuszu Lęku Uogólnionego (GAD-7);
- skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (CGI-S)
- zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia (EQ-5D-5L);
- profil bezpieczeństwa.

*jeżeli wyniki serologiczne, hematologii lub analizy moczu wykraczają poza normalne zakresy odniesienia, chorego można włączyć do badania tylko wtedy, gdy badacz uzna, że nieprawidłowości lub odchylenia od normy nie są klinicznie istotne lub są odpowiednie i uzasadnione dla populacji badania

**jeśli wartość FT4 jest nieprawidłowa i uznana za istotną klinicznie, chory nie kwalifikuje się do badania

***przykłady wysoce skutecznych środków antykoncepcyjnych obejmują: metody niezależne od chorego: wszczepialne hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające tylko progestagen, związane z hamowaniem owulacji; urządzenie wewnątrzmaciczne; system uwalniania hormonów wewnątrzmacicznych; partner po wazektomii; abstynencja seksualna (abstynencja seksualna jest uważana za wysoce skuteczną metodę tylko wtedy, gdy jest zdefiniowana jako powstrzymanie się od stosunku heteroseksualnego przez cały okres ryzyka związanego z badanym lekiem. Wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania i preferowanego i zwykłego stylu życia chorego). Metody zależne od użytkownika: skojarzona (zawierająca estrogen i progestageny) antykoncepcja hormonalna związana z hamowaniem owulacji: doustna, dopochwowa i przezskórna; antykoncepcja hormonalna zawierająca wyłącznie progestageny, związana z hamowaniem owulacji: doustna i we wstrzyknięciach

^chorzy, u których wykonano rewaskularyzację >12 miesięcy przed badaniem przesiewowym i są klinicznie stabilni i wolni od objawów, zgodnie z oceną kliniczną badacza, mogą zostać uwzględnieni

^^osoby, które mają pozytywny wynik testu podczas badań przesiewowych z powodu psychostymulantów (np. amfetaminy, metylofenidatu itp.), przyjmowanych ze wskazania innego niż MDD, mogą kontynuować przyjmowanie tego leku w trakcie badania. Chorzy, którzy mają pozytywny wynik testu podczas badań przesiewowych z powodu przepisanych/dostępnych bez recepty opiatów lub barbituranów, mogą zostać dopuszczeni do kontynuacji etapu badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji, jeśli lek zostanie odstawiony na co najmniej 1 tydzień lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który okres jest dłuższy, przed dniem 1. fazy indukcji (przed randomizacją). Wynik pierwszego dnia (przed randomizacją) testu na obecność narkotyków musi być negatywny, aby chory był poddany randomizacji

^^^"każdy rodzaj zatrudnienia" obejmuje każdą kategorię obejmującą „zatrudniony”, pracę chronioną, gospodynię domową lub męża na utrzymaniu oraz studenta; „każdy rodzaj nie zatrudnienia” obejmuje każdą kategorię zawierającą „bezrobotni”; „Inne” obejmuje osoby na emeryturze i brak dostępnych informacji

#leki antydepresyjne przyjmowane przez co najmniej 6 tygodni bez odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako poprawa $\leq 25\%$) podczas obecnego epizodu oprócz jednego potencjalnego leku przeciwdepresyjnego

7.6.2. Badanie TRANSFORM-3

TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)

METODYKA

Badanie randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, fazy III

Opis metody randomizacji: tak, chorych randomizowano (w stosunku 1:1) do grup stosujących donosowo esketaminę + doustny antydepresant (ESK+AD) lub placebo donosowo + doustny antydepresant (PLC+AD) z wykorzystaniem wygenerowanego komputerowo harmonogramu randomizacji, ze stratyfikacją ze względu na kraje i klasy przyjmowanych doustnych leków antydepresyjnych (inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI));

Zaślepienie: podwójne;

TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)

Opis metody zaślepienia: chorzy, badacze, personel ośrodka i osoby zaangażowane w projekt badania, wdrażanie, zarządzanie danymi lub analizę statystyczną byli zaślepieni na przydział badanego leczenia. Urządzenia do rozpylania do nosa z PLC i ESK były nie do odróżnienia, aby zasymulować smak esketaminy, do roztworu placebo dodano środek gorzki (benzoesan denatonium);

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 184 (60,9%) z 302 włączonych chorych, w tym: z okresu skryningowego/prospektywnej obserwacji (28 dni+ przedłużenie do 3 tyg.)

łącznie 164 (54,3%) z 302 chorych:

- 163 (54,0%) chorych z powodu braku przejścia fazy skryningowej, 1 (0,3%) z powodu wyłączenia z analizy z powodu problemów z dobrą praktyką kliniczną w jednym z ośrodków;

z okresu podwójnie zaślepionego (28 dni)

łącznie 16 (11,6%) z 138 chorych

- z grupy ESK+AD 10 (13,9%) z 72 chorych: 4 (5,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (4,2%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji, wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego i innych powodów;
- z grupy PLC+AD 6 (9,1%) z 66 chorych: po 2 (3,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (1,5%) z powodu braku skuteczności leczenia i naruszenia protokołu;

z okresu otwartego (2 tyg.)

- łącznie utracono 4 (26,7%) z 15 chorych: 3 (20,0%) z innych powodów, 1 (6,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: analizy skuteczności w fazie podwójnie zaślepionej oparto na zestawach analiz obejmujących wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku w postaci aerozolu do nosa i jedną dawkę doustnego leku antydepresyjnego. Oceny bezpieczeństwa podczas fazy podwójnie zaślepionej podsumowano dla populacji bezpieczeństwa, która obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku lub jedną dawkę doustnego leku antydepresyjnego;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Janssen Research and Development, LLC;

Liczba ośrodków: 69¹¹ ośrodków (w 13 krajach);

Okres obserwacji: 28 dni¹² (badanie składało się z 3 faz: 28 dni badanie skryningowe/prospektywna faza obserwacji oceniająca odpowiedź na aktualnie stosowane leczenie przeciwdepresyjne; 28 dni podwójnie zaślepionej fazy indukcji z elastycznym dawkowaniem badanego leku w aerozolu do nosa (ESK lub PLC) + nowy AD; 2 tyg. obserwacji po leczeniu, ocena bezpieczeństwa i tolerancji, w tym potencjalne objawy odstawienia);

Analiza statystyczna: maksymalną wielkość próby zaplanowaną dla badania obliczono przy założeniu różnicy w leczeniu, po podwójnie zaślepionej fazie indukcji 6,5 punktu w całkowitym wyniku MADRS między ESK a aktywnym komparatorem, z odchyleniem standardowym (SD) równym 12, jednostronnym poziomem istotności równym 0,05 i wskaźnikiem rezygnacji równym 25%. Maksymalnie ok. 74 chorych powinno zostać przydzielonych losowo do każdej grupy terapeutycznej, aby osiągnąć 80% mocy przy założeniu braku analizy okresowej (ang. *Interim Analysis*, IA). IA przeprowadzono po zrandomizowaniu 51 chorych w celu ponownego oszacowania wielkości próby badania. W testach statystycznych zastosowano dwustronny poziom istotności równy 0,05 (chyba że określono inaczej).

¹¹ Dane pochodzą ze strony <https://clinicaltrials.gov/>

¹² W publikacji przedstawiono wyniki dla 28 dniowego randomizowanego okresu, w którym chorzy przyjmowali nowy doustny lek antydepresyjny w połączeniu z esketaminą w aerozolu do nosa lub placebo w aerozolu do nosa w połączeniu z nowym lekiem antydepresyjnym

TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności analizowano przy użyciu modelu MMRM z wyjściowym całkowitym wynikiem MADRS jako współmienną oraz leczeniem, regionem, klasą leku przeciwdepresyjnego (SSRI lub SNRI), interakcją dzień i dzień po leczeniu jako stałe efekty. Średnie obliczone metodą najmniejszych kwadratów (LS) (tj. skorygowane o warunki zawarte w modelu MMRM) podano w każdym punkcie czasowym. Aby dostosować się do IA, pierwszorzędowy punkt końcowy został przeanalizowany za pomocą ważonego testu kombinacji, który zdefiniował statystyki testowe z analiz MMRM jako ważoną sumę statystyk testowych etapu 1 (przed IA) i etapu 2 (po IA). Etapy ważono jednakowo, niezależnie od wielkości próby na każdym etapie. Do oszacowania różnicy pomiędzy leczeniem lekiem antydepresyjnym/placebo w dniu 28 zastosowano medianę nieobciążoną szacunkiem i elastyczny przedział ufności.

Podczas każdej wizyty podsumowywano dodatkowe miary skuteczności, w tym wskaźniki odpowiedzi i remisji. Iloraz szans dla poprawy wyniku CGI-S oszacowano przez odwzorowanie skali porządkowej na skalę ciągłą przy użyciu modelowania odpowiedzi pozycji za pomocą modelu logitowego i przeanalizowano za pomocą modelu ANCOVA. Statystyki opisowe rzeczywistych wartości i zmian w stosunku do wartości wyjściowych przedstawiono dla PHQ-9 i SDS.

Dodatkowe analizy skuteczności dla pierwszorzędowego punktu końcowego przy użyciu modelu MMRM przeprowadzono w celu zaplanowanej wcześniej oceny wieku (65-74 lub ≥ 75 lat) oraz oceny *post-hoc* wieku w momencie wystąpienia MDD (<55 lub ≥ 55 lat). Modele obejmowały wyjściowy całkowity wynik MADRS jako współmienną oraz leczenie, region, klasę leków przeciwdepresyjnych (SSRI lub SNRI), wiek, interakcję dzień i dzień po leczeniu, leczenie według wieku i interakcję leczenia według dnia i według wieku jako stałe efekty. Dodatkowe analizy dotyczące wieku w momencie włączenia do badania i początku MDD, jako zmienne ciągłe, przeprowadzono przy użyciu podobnego modelu MMRM. Dla każdej leczonej grupy wykreślono szacunkową zmianę całkowitego wyniku MADRS w dniu 28. oraz 95% przedział ufności w stosunku do wieku i wieku zachorowania. Dodatkowe analizy *post-hoc* obejmowały analizę MMRM według etapu badania i analizę nieważoną. Przedstawiono rozkłady częstotliwości lub statystyki opisowe dla zdarzeń niepożądanych, klinicznych testów laboratoryjnych, czynności życiowych, wartości elektrokardiogramów, testów poznawczych i wyników zgłaszanych przez klinicystów (w tym C-SSRS, MOAA/S, CADSS i CGADR);

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 65 r.ż.;
- rozpoznane nawracające MDD wg DSM-5 o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego bez objawów psychotycznych lub z pojedynczym epizodem MDD trwającym ≥ 2 lata, na podstawie oceny klinicznej i potwierdzonej przez MINI, na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji;
- depresja oporna na leczenie, definiowana jako brak klinicznie znaczącej poprawy po leczeniu ≥ 2 różnymi lekami antydepresyjnymi, przepisany w odpowiednich dawkach przez odpowiedni czas, podczas obecnego epizodu depresji;
- łączny wynik MMSE ≥ 25 (lub ≥ 22 dla chorych z wykształceniem niższym niż odpowiednik wykształcenia średniego);
- całkowity wynik IDS-C₃₀ ≥ 34 , odpowiadający umiarkowanej do ciężkiej depresji;
- udokumentowany brak odpowiedzi* na ≥ 2 i ≤ 5 doustnych leków antydepresyjnych, przyjmowanych w odpowiedniej dawce i przez odpowiedni czas, w obecnym epizodzie depresji (ocenianej wg geriatrycznej wersji MGH-ATRQ) na początku 4-tygodniowego badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacji;
 - w przypadku określonych trójpierścieniowych leków antydepresyjnych, które są przyjmowane w dawce poniżej minimalnej dawki terapeutycznej wg MGH-ATRQ, dopuszczalny jest poziom we krwi mieszczący się w zakresie terapeutycznym (antydepresyjnym) w celu ustalenia adekwatności leczenia antydepresyjnego;
 - ciągłe stosowanie doustnych leków antydepresyjnych (bez zmiany dawkowania) w fazie badań skryningowych/prospektywnej obserwacji, zgodnie z dokumentacją. Brak leczenia antydepresyjnego trwający co najmniej 4 dni w poprzednim okresie 2 tygodni był uważany za niewystarczające przestrzeganie zaleceń;

TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)

- chorzy, którzy nie reagowali na leki antydepresyjne z fazy skryningowej/prospektywnej obserwacji (wg oceny niezależnych badaczy) mogą kwalifikować się do randomizacji, jeśli wszystkie inne kryteria wejściowe są spełnione;
- brak odpowiedzi* na ≥ 1 jeden z 2 leków antydepresyjnych, potwierdzony w prospektywnej fazie przesiewowej badania;
- brak odpowiedzi na co najmniej 2 doustne leki antydepresyjne przed randomizacją;
- chorzy z niepowodzeniem leczenia tylko jednym doustnym lekiem antydepresyjnym podczas badania przesiewowego, przyjmujący inny lek antydepresyjny przez ≥ 2 tygodnie przed badaniem skryningowym i wykazujący brak odpowiedzi na ten lek antydepresyjny podczas 4-tygodniowego okresu przesiewowego;
- aktualny epizod dużej depresji i odpowiedź na leczenie w obecnym epizodzie depresyjnym muszą zostać potwierdzone za pomocą niezależnej oceny;
- chorzy stabilni medycznie na podstawie badania przedmiotowego, wywiadu medycznego, parametrów życiowych (w tym ciśnienia krwi), pulsoksymetrii i 12-odprowadzeniowego EKG wykonanego w fazie skryningowej/prospektywnej obserwacji;
- chorzy stabilni medycznie na podstawie klinicznych badań laboratoryjnych wykonanych w fazie skryningowej/prospektywnej obserwacji**;
- u chorych bez wcześniejszej historii niedoczynności tarczycy podczas badań przesiewowych wymagany jest normalny poziom TSH;
- jeśli poziom TSH jest poniżej normy, zmierzyć poziom fT4, jeśli fT4 mieści się w normalnym zakresie, chory może zostać włączony do badania;
- chorzy z chorobami/zaburzeniami tarczycy w wywiadzie, leczeni hormonami tarczycy, muszą przyjmować stałą dawkę przez 3 miesiące przed rozpoczęciem badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacji i mieć poziom TSH w normie zakresie podczas tej fazy badania;
- chory musi czuć się komfortowo przy samodzielnym podawaniu aerozolu do nosa i przestrzegać dołączonych instrukcji dotyczących podawania;
- mężczyźni aktywni seksualnie z kobietami w wieku rozrodczym, którzy nie przeszli wazektomii, muszą wyrazić zgodę na stosowanie mechanicznej metody kontroli urodzeń, np. prezerwatywy z pianką/żelem/folia/kremem/czopkiem plemnikobójczym lub w przypadku partnerki nasadki okluzyjnej (diafragma lub nasadki szyjki/sklepienia macicy) z pianką/żelem/filmem/kremem/czopkiem plemnikobójczym od pierwszego dnia podwójnie zaślepionej fazy indukcji (przed randomizacją) do 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku w postaci aerozolu do nosa***;
- chorzy chętni i zdolni do przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w protokole;
- podpisanie świadomej i dobrowolnej zgody na udział w badaniu;

Kryteria wykluczenia:

- chorzy, którzy wcześniej otrzymywali esketaminę lub ketaminę z powodu depresji;
- objawy wskazujące na brak odpowiedzi na leczenie:
 - wszystkie doustne leki antydepresyjne dostępne w danym kraju w podwójnie zaślepionej fazie (tj. duloksetyna, escitalopram, sertralina i wenlafaksyna XR) w obecnym epizodzie dużej depresji (na podstawie MGH-ATRQ);
 - leczenie elektrowstrząsami (EW) w aktualnym epizodzie dużej depresji, definiowane jako co najmniej 7 zabiegów z jednostronną EW;
- obecność implantu do stymulacji nerwu błędnego (VNS) lub otrzymanie głębokiej stymulacji mózgu (DBS) w obecnym epizodzie depresji;
- aktualne lub wcześniejsze rozpoznanie wg DSM-5 zaburzenia psychiatrycznego lub MDD z psychozą, zaburzeń afektywnych dwubiegunowych lub pokrewnych (potwierdzone przez MINI), współistniejącego zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego, niepełnosprawności intelektualnej (kody diagnostyczne DSM-5 317, 318.0, 318.1, 318.2, 315.8 i 319), zaburzeń ze spektrum autyzmu, zaburzeń osobowości typu borderline, antyspołecznych zaburzeń osobowości, histrionicznych zaburzeń osobowości lub narcystycznych zaburzeń osobowości;
- myśli/zamiary zabójcze, zgodnie z oceną kliniczną badacza lub myśli samobójcze z zamiarem podjęcia działań w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania skryningowego/prospektywnej fazy

TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)

obserwacji, zgodnie z oceną kliniczną badacza lub na podstawie oceny w skali C-SSRS (odpowiedź „Tak” w punkcie 4 (aktywne myśli samobójcze z pewnym zamiarem działania, bez określonego planu) lub w punkcie 5 (aktywne myśli samobójcze z określonym planem i intencją) w przypadku myśli samobójczych wg Skali Oceny Skłonności Samobójczych opracowanej na Uniwersytecie Columbia (C-SSRS, ang. *The Columbia-Suicide Severity Rating Scale*). Chorzy zgłaszający myśli samobójcze z zamiarem działania lub z zachowaniami samobójczymi przed rozpoczęciem podwójnie zaślepionej fazy indukcji powinni być wykluczeni;

- w wywiadzie umiarkowane lub ciężkie zaburzenia związane z używaniem substancji lub alkoholu zgodnie z kryteriami DSM-5 (z wyjątkiem nikotyny lub kofeiny) w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji;
 - historia zaburzeń związanych z używaniem ketaminy (całe życie), fencyklidyny (PCP), dietyloamidu kwasu lizergowego (LSD) lub 3,4-metylenodioksymetamfetaminy (MDMA);
- napady drgawkowe występujące obecnie lub w przeszłości (niepowikłane napady gorączkowe w dzieciństwie bez następstw są dozwolone);
- całkowity wynik UPSIT ≤ 18 wskazujący na anosmię w fazie skryningowej/prospektywnej obserwacji;
- jedna z następujących chorób sercowo-naczyniowych:
 - choroba naczyniowo-mózgowa z udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwinnym w wywiadzie;
 - tętniaki naczyniowe (w tym aorty wewnątrzczaszkowej, piersiowych lub brzusznych lub obwodowych naczyń tętnicznych);
 - choroba wieńcowa z zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dławicą piersiową, zabiegiem rewaskularyzacji (np. angioplastyka wieńcowa lub operacja pomostowania tętnic wieńcowych) w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej lub planowana rewaskularyzacja;
 - hemodynamicznie znacząca choroba zastawkowa serca, taka jak niedomykalność mitralna, zwężenie aorty lub niedomykalność aorty;
 - niewydolność serca klasy III-IV wg NYHA o dowolnej etiologii;
- historia niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego pomimo diety, ćwiczeń fizycznych lub terapii hipotensyjnej na początku badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacji lub wcześniejsza historia przełomu nadciśnieniowego lub trwających objawów niekontrolowanego nadciśnienia definiowanego jako skurczowe ciśnienie krwi w pozycji leżącej (SBP) >150 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) >90 mm Hg podczas badań skryningowych/prospektywnej fazy obserwacji, utrzymującego się powyżej tego zakresu przy powtarzanych badaniach w tej fazie^A;
- obecna lub historia znaczącej niewydolności/stanu płuc lub wysycenie krwi tętniczej $<93\%$ na początku badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacji lub 1. dnia przed randomizacją;
- wynik MMSE <25 ;
- zaburzenia neurodegeneracyjne (np. choroba Alzheimera, otępienie naczyniowe, choroba Parkinsona) lub objawy łagodnych zaburzeń poznawczych;
- klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG na początku badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacji lub w 1. dniu podwójnie zaślepionej fazy indukcji przed randomizacją:
 - QTcF: ≥ 450 ms;
 - blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia lub blok przedsionkowo-komorowy I stopnia z odstępem PR >200 ms blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB) lub blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB);
 - objawy nowego niedokrwienia;
 - arytmia (z wyjątkiem przedwczesnych skurczów przedsionków (PACs) i przedwczesnych skurczów komorowych (PVCs));
- w wywiadzie dodatkowe czynniki ryzyka *Torsades des Pointes* (np. niewydolność serca, hipokaliemia, wywiad rodzinny w kierunku zespołu długiego odstępu QT) lub jednoczesne stosowanie leków wydłużających odstęp QT/QTc;
- obecność w wywiadzie lub obecnie objawy i oznaki wskazujące na marskość wątroby (np. żylaki przełyku, wodobrzusze i wydłużony czas protrombinowy) lub ALT lub AST $>2 \times$ GGN lub całkowita bilirubina $>1,5 \times$ GGN w fazie badań skryningowej/prospektywnej obserwacji;

TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)

- w przypadku podwyższenia stężenia bilirubiny, jeżeli w opinii badacza i po uzgodnieniu z lekarzem podwyższenie stężenia bilirubiny jest zgodne z chorobą Gilberta, chory może uczestniczyć w badaniu;
- pozytywny wynik testów na obecność narkotyków (w tym barbituranów, metadonu, opiatów, kokainy, fencyklidyny i amfetaminy/metamfetaminy) na początku badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacji lub w 1. dniu fazy podwójnie zaślepionej indukcji do momentu randomizacji^{^^};
- chorzy, którzy na początku badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacji przyjmują całkowitą dobową dawkę benzodiazepin większą niż równowartość 6 mg/dobę lorazepamu;
- niekontrolowana cukrzyca lub cukrzyca wtórna, o czym świadczy HbA1c >9% w fazie skryningowej/prospektywnej obserwacji lub w wywiadzie w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji wystąpienie cukrzycowej kwasicy ketonowej, śpiączki hiperglikemicznej lub ciężkiej hipoglikemia z utratą przytomności;
- nieleczona jaskra, aktualnie penetrujący lub perforujący uraz oka, uraz mózgu, encefalopatia nadcisnieniowa, terapia dokanałowa z przeciekami komorowymi lub inny stan związany ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym lub zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub planowaną operacją oka;
- jakikolwiek stan anatomiczny lub medyczny, który może utrudniać dostarczanie lub wchłanianie badanego leku w postaci aerozolu do nosa (np. znaczące nieprawidłowości strukturalne lub funkcjonalne nosa lub górnych dróg oddechowych; niedrożność lub uszkodzenia błony śluzowej nozdrzy lub przewodów nosowych; przebyta operacja zatok w przeciągu 2 lat);
- nieprawidłowa lub nieskorygowana skrzywiona przegroda nosowa z jednym lub więcej z następujących objawów: zablokowanie jednego lub obu nozdrzy w ciągu ostatnich kilku miesięcy, które może wpływać na udział w badaniu, przekrwienie błony śluzowej nosa (zwłaszcza jednostronne), częste krwawienia z nosa, częste zakażenia zatok lub głośnie oddychanie podczas snu;
- historia nowotworów złośliwych w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacji (wyjątkami są rak płaskonabłonkowy i podstawnokomórkowy skóry oraz rak *in situ* szyjki macicy lub nowotwór złośliwy, który w opinii badacza jest uważany za wyleczony przy minimalnym ryzyku nawrotu);
- znane alergie, nadwrażliwość, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania esketaminy/ketaminy i/lub jej substancji pomocniczych lub wszystkich dostępnych doustnych leków przeciwdepresyjnych w podwójnie zaślepionej fazie indukcji;
- wynik ≥ 5 w kwestionariuszu STOP-Bang, w przypadku, którego należy wykluczyć obturacyjny bezdech senny (np. wskaźnik bezdechu i spłycenia oddechu (AHI) <30). Chory z obturacyjnym bezdechem sennym może zostać włączony, jeśli używa urządzenia z dodatkim ciśnieniem w drogach oddechowych lub innego leczenia/terapii, które skutecznie leczy bezdech senny;
- przyjęcie badanego leku (w tym szczepionki) lub użycie inwazyjnego badanego wyrobu medycznego w ciągu 60 dni przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji lub udział w 2 lub więcej interwencyjnych badaniach klinicznych dotyczących MDD lub innych klinicznych zaburzeń psychiatrycznych w poprzednim roku przed rozpoczęciem fazy skryningowej/prospektywnej obserwacji lub jest obecne zaangażowanie w badanie naukowe;
- rozpoznany zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS);
- jakikolwiek stan lub sytuacja/okoliczność, która w opinii badacza skutkuje tym, że udział chorego w badaniu nie leżałby w najlepszym interesie chorego (np. zagrożiłby dobremu samopoczuciu) lub który mogłyby zapobiec, ograniczyć lub zmylić oceny;
- poważny zabieg chirurgiczny (np. wymagający znieczulenia ogólnego) w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji lub chorzy, którzy, nie wyzdrowieli w pełni po operacji lub planują operację w czasie badania;
- chory jest pracownikiem badacza lub ośrodka badawczego, bezpośrednio zaangażowanym w proponowane badanie lub inne badania pod kierunkiem tego badacza lub ośrodka badawczego, a także członkowie rodziny pracowników lub badacza;
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Dane demograficzne

TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)			
Parametr	ESK+AD	PLC+AD	
Liczba chorych	72	65	
Mężczyźni, n (%)	27 (37,5)	25 (38,5)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	70,6 (4,79)	69,4 (4,15)	
Wiek, n (%) [lata]	65-74	59 (81,9)	57 (87,7)
	≥75	13 (18,1)	8 (12,3)
Rasa, n (%)	biała	66 (91,7)	64 (98,5)
	mieszana	4 (5,6)	0 (0,0)
	brak zgłoszenia	1 (1,4)	1 (1,5)
	nieznana	1 (1,4)	0 (0,0)
Region, n (%)	Unia Europejska	35 (48,6)	24 (36,9)
	Stany Zjednoczone	34 (47,2)	36 (55,4)
	inny	3 (4,2)	5 (7,7)
Klasa doustnych leków antydepresyjnych, n (%)	SNRI	31 (43,1)	30 (46,2)
	SSRI	41 (56,9)	35 (53,8)
Doustne leki antydepresyjne, n (%)	duloksetyna	25 (34,7)	23 (35,4)
	escitalopram	25 (34,7)	25 (38,5)
	sertralina	15 (20,8)	10 (15,4)
	wenlafaksyna XR	7 (9,7)	7 (10,8)
Wiek, w którym rozpoznano MDD, średnia (SD) [lata]	42,6 (16,18)	43,7 (16,28)	
Wyjściowy całkowity wynik MADRS, średnia (SD)	35,5 (5,91)	34,8 (6,44)	
Całkowity wynik IDS-C ₃₀ w badaniu skryningowym, średnia (SD)	44,2 (6,50)	43,1 (6,71)	
Czas trwania obecnego epizodu, średnia (SD) [tygodnie]	163,1 (277,04)	274,1 (395,47)	
Ocena C-SSRS w badaniu przesiewowym [#] , n (%)	Brak zdarzenia	39 (54,9)/N=71	34 (53,1)/N=64
	Myśli samobójcze	24 (33,8)/N=71	19 (29,7)/N=64
	Zachowania samobójcze	8 (11,3)/N=71	11 (17,2)/N=64
Ocena C-SSRS w ciągu ostatnich 6 lub 12 miesięcy w badaniu przesiewowym [#] , n (%)	Brak zdarzenia	43 (60,6)/N=71	43 (67,2)/N=64
	Myśli samobójcze (ostatnie 6 miesięcy)	28 (39,4)/N=71	20 (31,3)/N=64
	Zachowania samobójcze (ostatnie 12 miesięcy)	0 (0,0)/N=71	1 (1,6)/N=64
Wyjściowy wynik CGI-S, średnia (SD)	5,1 (0,76)	4,8 (0,80)	
Ocena chorego na podstawie	Zdrowy	0 (0,0)	0 (0,0)
	Typ borderline	0 (0,0)	0 (0,0)

TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)			
wyniku CGI-S na początku badania, n (%)	Lekko chory	2 (2,8)	2 (3,1)
	Umiarkowanie chory	10 (13,9)	20 (30,8)
	Znacząco chory	39 (54,2)	29 (44,6)
	Ciężko chory	20 (27,8)	14 (21,5)
	Skrajnie chory	1 (1,4)	0 (0,0)
	Nie oceniono	0 (0,0)	0 (0,0)
Wyjściowy całkowity wynik PHQ-9, średnia (SD)		17,6 (4,99)	17,4 (6,33)
Liczba wcześniejszych AD stosowanych w badaniu oprócz AD ocenionego prospektywnie ^{^^^} , n (%)	1	15 (20,8)	6 (9,2)
	2	31 (43,1)	32 (49,2)
	3	13 (18,1)	17 (26,2)
	4	12 (16,7)	4 (6,2)
	≥5	1 (1,4)	6 (9,2)
	5	1 (1,4)	4 (6,2)
	7	0 (0,0)	1 (1,5)
Liczba epizodów dużej depresji, w tym obecny epizod, n (%)	1	8 (11,1)	10 (15,4)
	2-5	45 (62,5)	41 (63,1)
	6-10	13 (18,1)	7 (10,8)
	>10	6 (8,3)	7 (10,8)
Depresja w wywiadzie rodzinnym, n (%)	Tak	30 (41,7)	26 (40,0)
	Nie	42 (58,3)	39 (60,0)
Zaburzenia lękowe w wywiadzie rodzinnym, n (%)	Tak	6 (8,3)	5 (7,7)
	Nie	66 (91,7)	60 (92,3)
Zaburzenie afektywne dwubiegunowe w wywiadzie rodzinnym, n (%)	Tak	3 (4,2)	4 (6,2)
	Nie	69 (95,8)	61 (93,8)
Schizofrenia w wywiadzie rodzinnym, n (%)	Tak	2 (2,8)	4 (6,2)
	Nie	70 (97,2)	61 (93,8)
Nadużywanie alkoholu w wywiadzie rodzinnym, n (%)	Tak	3 (4,2)	7 (10,8)
	Nie	69 (95,8)	58 (89,2)
	Tak	1 (1,4)	0 (0,0)

TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)			
Nadużywanie substancji w wywiadzie rodzinnym, n (%)	Nie	71 (98,6)	65 (100,0)
INTERWENCJA			
<p>Chorzy samodzielnie podawali badany lek w ośrodku badawczym pod bezpośrednim nadzorem personelu ośrodka.</p> <p>Interwencja badana: ESK w aerozolu do nosa w elastycznej dawce (28 mg, 56 mg lub 84 mg) 2 razy w tygodniu przez 4 tygodnie.</p> <p>Chorzy początkowo otrzymywali ESK 28 mg w postaci aerozolu do nosa. Późniejsze dostosowania dawki (28 mg, 56 mg lub 84 mg) były oparte na skuteczności i tolerancji.</p> <p>Pod koniec badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej zmniejszono/zaprzestano stosowania AD. Badacze wybrali jeden z czterech nowych doustnych AD stosowanych w badaniu otwartym (duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna XR), które nie były stosowane w obecnym epizodzie depresyjnym. Dzielne dawkowanie, począwszy od dnia 1., zwiększano do dawki maksymalnie tolerowanej;</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d;</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC w aerozolu do nosa dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie.</p> <p>Pod koniec badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej zmniejszono/zaprzestano stosowania AD. Badacze wybrali jeden z czterech nowych doustnych AD stosowanych w badaniu otwartym (duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna XR), które nie były stosowane w obecnym epizodzie depresyjnym. Dzielne dawkowanie, począwszy od dnia 1., zwiększano do dawki maksymalnie tolerowanej.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS; • pozostałe punkty końcowe: • odpowiedź i remisja (odpowieź definiowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej; remisja definiowana jako wynik MADRS ≤ 12); • skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (CGI-S); • zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS); • zmiana wyniku w Kwestionariuszu Zdrowia Chorego (PHQ-9); • profil bezpieczeństwa. 			

*brak odpowiedzi zdefiniowano jako minimalną odpowiedź lub brak klinicznie istotnej odpowiedzi na trwające leczenie antydepresyjne, zdefiniowanej jako $\leq 25\%$ poprawę całkowitego wyniku MADRS od tygodnia 1. do 4. oraz łączny wynik MADRS ≥ 24 w tygodniach 2. i 4.

**jeżeli wyniki badań surowicy, hematologii lub analizy moczu wykraczają poza normalne zakresy referencyjne, chorego można włączyć do badania tylko wtedy, gdy badacz uzna, że nieprawidłowości lub odchylenia od normy nie mają znaczenia klinicznego lub są odpowiednie i uzasadnione dla populacji badania

***alternatywnie, partnerki w wieku rozrodczym mogą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji: np. doustne, wstrzykiwane lub wszczepiane hormonalne metody antykoncepcji; wkładki wewnątrzmaciczne lub system wewnątrzmaciczny; lub sterylizacja partnera płci męskiej. Jeśli nastąpią zmiany w potencjale rozrodczym po rozpoczęciu badania, partnerka badanego mężczyzny, musi rozpocząć wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń

^ciśnienie w 1. dniu podwójnie zaślepiętej fazy indukcji randomizacją SBP w pozycji leżącej >150 mmHg lub DBP >90 mmHg jest wykluczające z badania. Chory może mieć skorygowany obecny schemat leczenia przeciwnadciśnieniowego podczas fazy skryningowej/prospektywnej obserwacji i zostać ponownie ocenionej kontroli ciśnienia krwi. Chory musi przyjmować stabilny schemat przez co najmniej 2 tygodnie przed 1. dniem fazy indukcji z podwójnie ślepa próbą

^^chorzy, którzy uzyskali pozytywny wynik testu podczas badań przesiewowych z powodu przepisanych/dostępnych bez recepty opiatów, barbituranów lub amfetamin, mogą zostać dopuszczeni

do kontynuacji badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacji, jeśli leczenie zostanie przerwane co najmniej 1. tydzień lub 5 okresów półtrwania w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, przed pierwszym dniem podwójnie zaślepionej fazy indukcji (przed randomizacją) (dla barbituranów lub amfetaminy/metamfetaminy). Wynik testu na obecność narkotyków 1. dnia (przed randomizacją) musi być ujemny, aby chory został zrandomizowany. Ponowny test nie jest dozwolony w przypadku pozytywnych wyników testu, z wyjątkiem określonych powodów. Wcześniejsze sporadyczne stosowanie kannabinoidów przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji nie jest wykluczające, o ile chory nie spełnia kryteriów zaburzeń związanych z używaniem substancji. Jednak pozytywny wynik testu na kannabinoidy przed podaniem leczenia w 1. dniu fazy indukcji jest wykluczający z badania

^^liczba leków antydepresyjnych z brakiem odpowiedzi (zdefiniowana jako <25% poprawy) przyjmowanych przez co najmniej 6 tygodni podczas obecnego epizodu

#kategoria na podstawie wyniku C-SSRS: brak zdarzenia=0; myśli samobójcze=1,2,3,4,5; zachowania samobójcze=6,7,8,9,10

7.6.3. Badanie *TRANSFORM-1*

<i>TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: chorych randomizowano (w stosunku 1:1:1) na podstawie harmonogramu randomizacji wygenerowanego komputerowo do jednej z grup: esketaminy (ESK) (w dawce 56 lub 84 mg) lub placebo (PLC). Randomizację zrównoważono stosując losowo permutowane bloki i stratyfikowano według kraju i klasy doustnych leków przeciwdepresyjnych (inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI));</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: Badane leki donosowe były dostarczane w jednorazowych rozpylaczach do nosa o identycznym wyglądzie i opakowaniu. Każde urządzenie zawierało 200 µl roztworu i dostarczało 2 rozpylenia ESK (łącznie 28 mg) lub PLC. Aby utrzymać zaślepienie, do roztworu PLC dodano gorzki środek, aby zasymulować smak roztworu ESK, wszystkim chorym podawano tę samą liczbę urządzeń (3 urządzenia) na wszystkich sesjach;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 527 (74,2%) z 710 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <p><u>z okresu skryningowego/prospektywnej obserwacji (28 dni+ przedłużenie do 3 tyg.)</u></p> <p>łącznie 364 (51,3%) z 710 chorych z powodu braku przejścia okresu skryningowego;</p> <p><u>z okresu podwójnie zaślepionego (28 dni)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • łącznie 31 (9,0%) z 346 chorych: z grupy ESK 56 mg + AD 6 (5,1%) z 117 chorych: 2 (1,7%) z powodu naruszenia protokołu, po 1 (0,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności leczenia, wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego i innych powodów; • z grupy ESK 84 mg + AD 19 (16,4%) z 116 chorych: 7 (6,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (4,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 4 (3,4%) z innych powodów, po 1 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, naruszenia protokołu oraz braku skuteczności leczenia; • z grupy PLC+AD 6 (5,3%) z 113 chorych: po 2 (1,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych i innych powodów, po 1 (0,9%) z powodu naruszenia protokołu oraz wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego; <p><u>z okresu otwartego (228 dni)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • utracono 132 (78, 6%) z 168 chorych: 107 (63,7 %) z powodu udział w badaniu <i>TRD3008</i> sponsorowanym przez Janssen (<i>NCT02782104</i>), 14 (8,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 7 (4,2%) z innych powodów, 3 (1,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,6%) z powodu naruszenia protokołu. <p>Skala Jadad: 5/5;</p>

TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)

Wyniki dla populacji ITT: analizy obejmowały wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku donosowego. Skuteczność/bezpieczeństwo oceniano u chorych, którzy otrzymali 1 dawkę doustnego leku przeciwdepresyjnego;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Janssen Research & Development;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji: 28 dni¹³ (badanie składało się z 3 faz: badanie przesiewowe i prospektywna obserwacja: 28 dni; faza leczenia: 28 dni; obserwacja po leczeniu: do 228 dni);

Analiza statystyczna: zaplanowano maksymalną wielkość próby na 348 chorych (około 116 na grupę terapeutyczną, aby osiągnąć 90% mocy badania), zakładając różnicę w leczeniu wynoszącą 6,5 punktu w całkowitym wyniku MADRS między dawką ESK+AD i PLC+AD, SD równym 12 oraz dwustronnym poziomem istotności $\alpha=0,025$ i wskaźnikiem rezygnacji 25%. Wstępnie określoną analizę okresową przeprowadzono 4 tygodnie po randomizacji 121 chorych uczestniczących w badaniu, aby ponownie oszacować wielkość próby (w celu uzyskania pożądanej mocy przy zachowaniu kontroli nad błędami typu I) lub zakończyć badanie.

Zastosowano procedurę skróconej sekwencji ustalonej w celu skorygowania liczebności błędów typu I w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiana całkowitego wyniku MADRS) i 3 kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (badanych w następującej kolejności: początek odpowiedzi klinicznej do dnia 2, zmiana w całkowitym wyniku SDS i zmiana całkowitego wyniku PHQ-9) oraz 2 porównania z kontrolą. Dla każdego punktu końcowego badanie dla grupy ESK 56 mg przeprowadzono tylko wtedy, gdy wynik dla grupy ESK 84 mg był istotny statystycznie. Badanie sekwencyjne punktów końcowych przeprowadzono dla obu grup dawek tylko wtedy, gdy były one istotne statystycznie dla poprzedniego punktu końcowego w hierarchii (grupa z dawką 84 mg na dwustronnym poziomie istotności=0,05, grupa z dawką 56 mg przy dwustronnym poziomie istotności=0,0425). Jeżeli tylko wyniki dla grupy ESK 84 mg były istotne statystycznie dla punktu końcowego, badanie innych punktów końcowych w dół hierarchii przeprowadzono tylko dla tej grupy dawkowania przy dwustronnym poziomie istotności=0,0075.

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności: zmiana całkowitego wyniku MADRS od wizyty początkowej (dzień 1) do dnia 28, został przeanalizowany przy użyciu modelu MMRM z wyjściowym całkowitym wynikiem MADRS jako zmienną towarzyszącą, leczenie, region, klasa doustnych leków przeciwdepresyjnych (SNRI lub SSRI), interakcja w dniu podania leczenia i w dniu po leczeniu jako efekty stałe z losowym efektem chorych. Zmiany w stosunku do wartości wyjściowej dla wszystkich ocen MADRS po wizycie początkowej (dni 2., 8., 15., 22. i 28.) zostały uwzględnione w modelu jako powtarzalny pomiar. Aby uwzględnić ponowną ocenę wielkości próby, do porównań zabiegów zastosowano test kombinacji ważonej, ze statystyką testową zdefiniowaną jako równoważona suma statystyk testowych ustalona przed i po analizie okresowej. Podobny model MMRM zastosowano do nieważonej analizy *post hoc* pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującej 2 grupy dawek ESK (ustalony efekt leczenia obejmował połączone grupy ESK+AD i PLC+AD). Analizy nieważone przeprowadzono również dla różnych podgrup z podobnym modelem MMRM, jaki zastosowano dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

Również dla drugorzędowych punktów końcowych oszacowano ważne różnice między 2 grupami dawek ESK i aktywną kontrolą w odniesieniu do pierwszego kluczowego drugorzędowego punktu końcowego skuteczności - początku odpowiedzi klinicznej do dnia 2. (24 godziny), który utrzymywał się przez okres podwójnie zaślepiony (dzień 28) z 1 wyjątkiem (tj. $\geq 25\%$ redukcja w stosunku do wartości wyjściowej wyniku MADRS dozwolona w dniach 8., 15. lub 22.). 2 i 3 kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku, odpowiednio SDS i PHQ-9 w dniu 28., przeanalizowano za pomocą modelu MMRM i ważonego testu kombinacji opisanego dla pierwotnej analizy skuteczności z zastosowaniem odpowiedniego wyniku wyjściowego (SDS lub PHQ-9) jako zmienną towarzyszącą. Podsumowano drugorzędowe punkty końcowe skuteczności odsetka osób z odpowiedzią ($\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego

¹³W publikacji przedstawiono wyniki dla 28 dniowego okresu, w którym chorzy przyjmowali nowy doustny lek przeciwdepresyjny w połączeniu z ESK w aerozolu do nosa lub PLC w aerozolu do nosa z lekiem przeciwdepresyjnym

TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)

wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej) i chorych z remisją (MADRS \leq 12). Podsumowano zmianę wyniku CGI-S od wizyty początkowej. Zmiany całkowitego wyniku GAD-7 w dniu 28. od wizyty początkowej analizowano przy użyciu ANCOVA z leczeniem, regionem, klasą doustnych leków przeciwdepresyjnych jako czynnikami i punktacją wyjściową jako współzmienną. Podsumowano zmianę od wizyty początkowej do dnia 28. dla wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L i wizualnej skali analogowej.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 18-64 r.ż. włącznie;
- spełnienie kryteriów diagnostycznych DSM-5 dla pojedynczego lub nawracającego epizodu MDD na początku badań przesiewowych lub prospektywnej obserwacji, bez cech psychotycznych, potwierdzonych przez MINI;
- depresja o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowity wynik w *Inventory of Depressive Symptomatology* \geq 34 i MADRS całkowity wynik \geq 28);
- brak odpowiedzi na co najmniej 1 lek antydepresyjny (poprawa \leq 25%) w obecnym epizodzie depresyjnym na podstawie danych z wywiadu, w badaniu przesiewowym prospektywnie zaobserwowany brak odpowiedzi na inny lek antydepresyjny przyjmowany w odpowiedniej dawce przez łączny okres co najmniej 6 tygodni w fazie skryningu/prospektywnej obserwacji;
- pod koniec fazy skryningu/prospektywnej obserwacji, chorzy nie reagujący na leczenie (reakcja definiowana jako \leq 25% poprawa całkowitego wyniku MADRS od 1. do 4. tygodnia oraz łączny wynik MADRS \geq 28 w 2. i 4. tyg.), kwalifikowali się do włączenia do 4-tygodniowego podwójnie zaślepionej fazy badania, w której przerwano wszystkie stosowane leki przeciwdepresyjne;
- w momencie randomizacji spełnienie definicji TRD: tj. brak odpowiedzi pomimo odpowiedniej dawki, czasu trwania leczenia, przestrzegania zaleceń \geq 2 leków antydepresyjnych w trwającym epizodzie depresji;

Kryteria wykluczenia:

- objawy depresji u chorego wskazujące na brak odpowiedzi na:
 - stosowanie esketaminy/ketaminy w aktualnym epizodzie dużej depresji, według oceny klinicznej;
 - wszystkie opcje leczenia doustnymi lekami antydepresyjnymi dostępnymi w danym kraju w podwójnie zaślepionej fazie indukcji (tj. duloksetyna, escitalopram, sertralina i wenlafaksyna XR) w obecnym epizodzie dużej depresji (na podstawie MGH-ATRQ);
 - odpowiednio przeprowadzone leczenie elektrowstrząsami (EW) w aktualnym epizodzie dużej depresji, definiowane jako co najmniej 7 zabiegów z jednostronną/obustronną EW;
- stymulacja nerwu błędnego (VNS) lub głęboka stymulacja mózgu (DBS) w obecnym epizodzie depresji;
- aktualne lub wcześniejsze rozpoznanie wg DSM-5 zaburzenia psychotycznego lub MDD z objawami psychotycznymi, zaburzeniami dwubiegunowymi lub pokrewnymi (potwierdzonymi przez MINI), obecnymi zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi, niepełnosprawnością intelektualną (kody diagnostyczne DSM-5 317,318.0, 318.1, 318.2, 315.8 i 319), zaburzeń ze spektrum autyzmu, zaburzeń osobowości typu borderline, antyspołecznych zaburzeń osobowości, zaburzeń osobowości lub narcystycznych zaburzeń osobowości w wywiadzie;
- myśli/zamiary zabójcze, zgodnie z oceną kliniczną badacza lub myśli samobójcze z pewnym zamiarem podjęcia działań w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacji, historia prób samobójczych w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem badania skryningowego/prospektywnej obserwacji (należy wykluczyć osoby zgłaszające myśli samobójcze z zamiarem działania lub zachowaniem samobójczym przed rozpoczęciem podwójnie zaślepionej fazy indukcji);
- historia umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń związanych z używaniem substancji lub alkoholu zgodnie z kryteriami DSM-5 (z wyjątkiem nikotyny lub kofeiny) w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji;

TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)

- historia stosowania ketaminy, fencyklidyny (PCP), dietyloamidemu kwasu lizergowego (LSD) lub 3,4-metylenodioksymetamfetaminy (MDMA) i występowania zaburzeń związanych z ich zażywaniem;
- historia napadów drgawkowych (napady gorączkowe w dzieciństwie bez następstw nie są wykluczające);
- całkowity wynik UPSIT \leq 18, wskazujący na anosmię, w fazie skryningowej/ prospektywnej obserwacji;
- następujące schorzenia związane z układem sercowo-naczyniowym:
 - choroba naczyniowo-mózgowa z udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwiennym w wywiadzie;
 - tętniaki naczyniowe (w tym w aorcie wewnątrzczaszkowej, piersiowej, brzusznej lub obwodowych naczyń tętniczych);
 - choroba wieńcowa z zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dławicą piersiową lub zabiegiem rewaskularyzacji (np. angioplastyka wieńcowa lub operacja wszczępienia bajpasu) w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania przesiewowego lub prospektywnej fazy obserwacyjnej;
 - hemodynamicznie znacząca choroba zastawkowa serca, taka jak niedomykalność mitralna, zwężenie aorty lub niedomykalność aorty;
 - niewydolność serca klasy III-IV wg NYHA o dowolnej etiologii;
- historia niekontrolowanego nadciśnienia pomimo stosowania diety, ćwiczeń fizycznych lub terapii hipotensyjnej na początku badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacji lub wcześniejsza historia przełomu nadciśnieniowego lub trwające objawy niekontrolowanego nadciśnienia definiowanego jako skurczowe ciśnienie krwi w pozycji leżącej (SBP) $>$ 140 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) $>$ 90 mmHg podczas badań skryningowych/prospektywnej fazy obserwacji, które nadal utrzymuje się powyżej tego zakresu przy powtarzanych testach, chory, u którego w 1. dniu podwójnie zaślepionej fazy indukcji przed randomizacją stwierdza się SBP w pozycji leżącej $>$ 140 mmHg lub DBP $>$ 90 mmHg*;
- historia znaczącej niewydolności płuc lub wysycenia tlenem krwi tętniczej (SpO₂) $<$ 93% na początku badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej lub w dniu 1. przed randomizacją;
- klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG na początku badania przesiewowego / prospektywnej fazy obserwacji lub w dniu 1. fazy podwójnie ślepej indukcji przed randomizacją, zdefiniowane jako:
 - podczas badań przesiewowych odstęp QTcF: \geq 450 msec;
 - w dniu 1. (przed podaniem leczenia), odstęp QTcF: \geq 450 ms na podstawie miejscowego EKG;
 - objawy bloku przedsionkowo-komorowego II i III stopnia, kompletnego bloku lewej odnogi pęczku Hisa lub kompletnego bloku prawej odnogi pęczku Hisa;
 - objawy nowopowstałego niedokrwienia;
 - arytmia (z wyjątkiem przedwczesnych skurczów przedsionków i przedwczesnych skurczów komór);
- w wywiadzie dodatkowe czynniki ryzyka *Torsades des Pointes* (między innymi niewydolność serca, hipokaliemia, wywiad rodzinny w kierunku zespołu długiego QT);
- objawy wskazujące na marskość wątroby (np. żylaki przełyku, wodobrzusze i wydłużony czas protrombinowy) lub wartości aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) \geq 2xGGN lub całkowita bilirubina $>$ 1,5-krotność GGN w fazie badań przesiewowych/prospektywnej obserwacji**; pozytywny wynik testów na obecność narkotyków (w tym barbituranów, metadonu, opiatów, kokainy, fencyklidyny i amfetaminy/metamfetaminy) na początku badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej lub w 1. dniu fazy podwójnie ślepej indukcji przed randomizacją;
 - chorzy, którzy mają pozytywny wynik testu podczas badań przesiewowych z powodu przepisanych psychostymulantów i przyjmowanych ze wskazania innego niż MDD mogą kontynuować przyjmowanie tego leku podczas badania zgodnie z określonymi wytycznymi;
 - w przeciwnym razie badani, którzy mają pozytywny wynik testu podczas badań przesiewowych z powodu przepisanych/dostępnych bez recepty opiatów lub arbitrów, mogą zostać dopuszczeni do kontynuacji w fazie badań przesiewowych/prospektywnej obserwacji,

TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)

jeśli lek zostanie odstawiony na co najmniej 1 tydzień lub 5 okresów półtrwania; wynik pierwszego dnia (przed randomizacją) testu na obecność narkotyków musi być ujemny, aby chory mógł zostać poddany randomizacji;

- dodatni wynik testu na kannabinoidy przed podaniem dawki leku w 1. dniu podwójnie zaślepionej fazy indukcji;
- wcześniejsze okresowe stosowanie kannabinoidów przed rozpoczęciem fazy skryningowej/prospektywnej i spełnienie kryteriów zaburzeń związanych ze stosowaniem tych substancji;
- niekontrolowana cukrzyca, o czym świadczy HbA1c >9% w fazie badań skryningowych/prospektywnej obserwacji lub wystąpienie w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej cukrzycowej kwasicy ketonowej, hiperglikemii, śpiączki lub ciężkiej hipoglikemii z utratą przytomności;
- nieleczona jaskra, uraz oka penetrujący lub perforujący, uraz mózgu, encefalopatia nadciśnieniowa, terapia dokanałowa z przeciekami komorowymi lub jakikolwiek inny stan związany ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym lub zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub planowaną operacją oka;
- jakikolwiek stan anatomiczny lub medyczny, który według oceny klinicznej badacza może utrudniać dostarczanie lub wchłanianie badanego leku donosowego;
- historia nowotworów złośliwych w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacji (wyjątkami są rak płaskonabłonkowy i podstawnokomórkowy skóry oraz rak szyjki macicy lub nowotwór złośliwy, który w opinii badacza jest wyleczony, a ryzyko nawrotu jest minimalne);
- alergie, nadwrażliwość, nietolerancje lub przeciwwskazania do stosowania esketaminy/ketaminy i/lub ich substancji pomocniczych lub wszystkich dostępnych doustnych leków przeciwdepresyjnych w podwójnie zaślepionej fazie indukcji;
- stosowanie ściśle określonych terapii, które są zabronione i uniemożliwiają podanie badanego leku w pierwszym dniu badania;
- stosowanie całkowitej dziennej dawki benzodiazepin większej niż równowartość 6 mg/dobę lorazepamu na początku badania przesiewowego lub prospektywnej fazy obserwacji;
- wynik ≥ 5 w kwestionariuszu STOP-Bang, w którym to przypadku należy wykluczyć obturacyjny bezdech senny (chory z obturacyjnym bezdechem sennym może być uwzględniony, jeśli używa urządzenia z dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych lub innego leczenia/terapii, które skutecznie leczy (tj. AHI <30) jego lub jej bezdech senny);
- otrzymanie badanego leku (w tym badanej szczepionki) lub użycie inwazyjnego wyrobu medycznego w ciągu 60 dni przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej lub uczestniczenie w 2 lub więcej klinicznych badaniach eksperymentalnych dotyczących MDD lub innych zaburzeń psychicznych (z różnymi badanymi lekami) w poprzednim 1 roku przed rozpoczęciem fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji lub aktualnie zakwalifikowane do eksperymentalnego badania interwencyjnego;
- kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajść w ciążę podczas badania lub w ciągu 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku donosowego;
- rozpoznany zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS);
- stan lub sytuacja/okoliczność, w przypadku której w opinii badacza udział nie leżałby w najlepszym interesie podmiotu (np. zagroziłby dobremu samopoczuciu) lub które mogłyby zapobiec, ograniczyć lub zmylić określone oceny zawarte w protokole;
- historia poważnego zabiegu chirurgicznego (np. wymagającego znieczulenia ogólnego) w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej lub brak pełnego wyzdrowienia po zabiegu chirurgicznym lub zaplanowana operacja w czasie, gdy chory ma uczestniczyć w badaniu;
- chory jest pracownikiem badacza lub ośrodka badawczego, jest bezpośrednio zaangażowany w proponowane badanie lub inne badania pod kierunkiem badacza lub ośrodka badawczego, a także członkowie rodziny pracowników lub badacza;
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)				
Dane demograficzne				
Parametr		ESK 56 mg +AD	ESK 84 mg +AD	PLC+AD
Liczba chorych		115	114	113
Mężczyźni, n (%)		34 (29,6)	35 (30,7)	32 (28,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]		46,4 (11,18)	45,7 (11,10)	46,8 (11,36)
Rasa, n (%)	azjatycka	2 (1,7)	1 (0,9)	2 (1,8)
	czarna/afroamerykanie	7 (6,1)	7 (6,1)	5 (4,4)
	biała	91 (79,1)	85 (74,6)	86 (76,1)
	inna	8 (7,0)	12 (10,5)	10 (8,8)
	mieszana	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
	nieokreślona	7 (6,1)	9 (7,9)	9 (8,0)
BMI, średnia (SD) [kg/m²]		28,8 (6,70)	28,4 (5,86)	29,2 (6,69)
Status zatrudnienia***, n (%)	każdy rodzaj zatrudnienia	60 (52,2)	67 (58,8)	67 (59,3)
	każdy rodzaj niezatrudnienia	41 (35,7)	41 (36,0)	36 (31,9)
	inne	14 (12,2)	6 (5,3)	10 (8,8)
Kraj, n (%)	Belgia	8 (7,0)	9 (7,9)	12 (10,6)
	Brazylia	20 (17,4)	19 (16,7)	18 (15,9)
	Kanada	7 (6,1)	7 (6,1)	6 (5,3)
	Estonia	3 (2,6)	4 (3,5)	3 (2,7)
	Francja	11 (9,6)	10 (8,8)	10 (8,8)
	Węgry	3 (2,6)	1 (0,9)	1 (0,9)
	Meksyk	14 (12,2)	16 (14,0)	15 (13,3)
	Słowacja	4 (3,5)	3 (2,6)	3 (2,7)
	Stany Zjednoczone	45 (39,1)	45 (39,5)	45 (39,8)
Wiek, w którym rozpoznano MDD, średnia (SD) [lata]		30,3 (12,34)	32,1 (12,86)	31,8 (12,44)
Czas trwania obecnego epizodu, średnia (SD) [tygodnie]		202,8 (277,25)	212,7 (327,62)	193,1 (264,10)

TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)				
Liczba wcześniej stosowanych leków przeciwdepresyjnych ^{^,^^, n (%)}	1 lub 2	79 (68,7) [#]	59 (51,8)	67 (59,3)
	≥3	34 (29,6) ^{##}	55 (48,2)	46 (40,7)
Klasy doustnych leków antydepresyjnych ^{^^^, n (%)}	SNRI	65 (56,5)	67 (58,8)	64 (56,6)
	SSRI	50 (43,5)	47 (41,2)	49 (43,4)
Doustne leki antydepresyjne, n (%)	duloksetyna	49 (42,6)	43 (37,7)	44 (38,9)
	escitalopram	26 (22,6)	23 (20,2)	24 (21,2)
	sertralina	24 (20,9)	24 (21,1)	25 (22,1)
	wenlafaksyna o przedłużonym działaniu (XR)	16 (13,9)	24 (21,1)	20 (17,7)
Wynik CGI-S, średnia (SD)		5,1 (0,66)	5,1 (0,73)	5,1 (0,69)
Wynik PHQ-9, średnia (SD)		20,3 (4,11)	20,7 (3,58)	20,8 (3,69)
INTERWENCJA				
<p>Chorzy samodzielnie podawali badany lek donosowy dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie w ośrodku badawczym pod bezpośrednim nadzorem pracownika ośrodka.</p> <p>Interwencja badana: ESK dostarczana w jednorazowych rozpylaczach do nosa. Każde urządzenie zawierało 200 µl roztworu i dostarczyło 2 rozpylenia ESK (łącznie 28 mg). Podanie nastąpiło w dniach 1., 4., 8., 11., 15., 18., 22. i 28. W celu poprawy tolerancji, u chorych przydzielonych do grupy ESK w dawce 84 mg rozpoczęto podanie od 56 mg w dniu 1., a następnie, w sposób zaślepiony, zwiększano dawkę do 84 mg w 4. dniu i przez wszystkie kolejne.</p> <p>Lek antydepresyjny (<i>open label</i>) przypisany przez badacza z 4 opcji (duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu) nie mógł być taki, na którego chory wcześniej nie reagował (w obecnym epizodzie depresyjnym) lub nie tolerował (w ciągu całego życia)). Podanie doustne leku antydepresyjnego rozpoczęto 1.dnia i kontynuowano codziennie przez 4 tygodnie;</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d;</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC donosowo plus nowy, doustny lek antydepresyjny stosowane raz dziennie.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS; • odpowiedź kliniczna; • zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS); • zmiana wyniku w Kwestionariuszu Zdrowia Chorego (PHQ-9); • częstość odpowiedzi i remisji (odpowiedź definiowana jako ≥50% zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej oraz remisja definiowana jako wynik MADRS ≤12); • zmiana wyniku w Kwestionariuszu Lęku Uogólnionego (GAD-7); • skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (CGI-S) • zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia (EQ 5D-5L). • profil bezpieczeństwa. 				

*chory może stosować dostosowany lek przeciw nadciśnieniowy w fazie badań skryningowych/prospektywnej obserwacji i być ponownie oceniony po kątem kontroli ciśnienia krwi, chory musi postępować według określonego schematu przez co najmniej 2 tygodnie przed 1. dniem podwójnie zaślepionej fazy indukcji

**powtórzenie testu przesiewowego pod kątem nieprawidłowej wartości AIAT i AspAT jest dozwolone jeden raz w trakcie okresu przesiewowego przewidzianego według uznania badacza i pod warunkiem, że istnieje alternatywne wyjaśnienie wartości spoza zakresu. W przypadku podwyższenia stężenia bilirubiny - jeżeli w opinii badacza i po uzgodnieniu ze sponsorem podwyższenie stężenia bilirubiny świadczy o chorobie Gilberta, chory może uczestniczyć w badaniu

***"każdy rodzaj zatrudnienia" obejmuje: każdą kategorię obejmującą „zatrudniony”, pracę chronioną, gospodynię domową lub męża na utrzymaniu oraz studenta; „każdy rodzaj nie zatrudnienia” obejmuje: dowolną kategorię zawierającą „bezrobotni”; „inne” obejmuje: chorych na emeryturze i brak dostępnych informacji

^zgodnie z protokołem chorzy wchodzący w fazę indukcji mieli brak odpowiedzi na co najmniej 2 doustne leki antydepresyjne (AD) przed randomizacją; przedstawione dane to liczba leków AD z brakiem odpowiedzi (zdefiniowana jako $\leq 25\%$ poprawy) przyjmowanych przez co najmniej 6 tygodni podczas obecnego epizodu, uzyskana z kwestionariusza odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne szpitala Massachusetts General Hospital na początku fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji

^^Ns dla poprzednich leków przeciwdepresyjnych wynoszą 113, 114, 113 i 340 dla esketaminy 56 mg /lek przeciwdepresyjny, esketaminy 84 mg / przeciwdepresyjnego, przeciwdepresyjnego /odpowiednio placebo i ogółem

^^^przydzielany przez badacza przy randomizacji

#w publikacji podano 69,9%, przyczyna rozbieżności nieznana

w publikacji podano 30,1%, przyczyna rozbieżności nieznana

7.6.4. Badanie SUSTAIN-1

SUSTAIN-1 (Daly 2019)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione, fazy III</p> <p>Badanie składało się z maksymalnie 5 faz¹⁴</p> <p>Opis metody randomizacji: chorzy, którzy osiągnęli stabilną remisję oraz chorzy, którzy osiągnęli stabilną odpowiedź (bez remisji) byli oddzielnie losowo przydzielani w stosunku 1: 1 zgodnie z harmonogramem</p>

¹⁴ **faza I:** 4-tygodniowa faza badań przesiewowych i obserwacji prospektywnej (tylko chorzy włączeni bezpośrednio do badania (ang. *direct-entry patients* – chorzy, którzy uzyskali stabilną remisję (54 w przypadku ESK w postaci aerozolu do nosa i doustnego leku przeciwdepresyjnego oraz 56 w przypadku doustnego leku przeciwdepresyjnego i placebo w postaci aerozolu do nosa) oraz chorzy, którzy uzyskali stabilną odpowiedź (31 na ESK w postaci aerozolu do nosa i doustny lek przeciwdepresyjny oraz 41 na doustny lek przeciwdepresyjny i placebo w postaci aerozolu do nosa)); **faza II:** 4-tygodniowa otwarta faza indukcyjna (tylko chorzy włączeni bezpośrednio do badania); **faza III:** 12-tygodniowa faza optymalizacji (chorzy włączeni bezpośrednio, z części otwartej badania lub chorzy przeniesieni (ang. *transfer-entry patients* – dotyczy chorych przeniesionych z badania TRD3001, stosujących ESK w stałej dawce, sponsorowanego przez firmę Janssen oraz chorych przeniesionych z badania TRD3002, stosujących ESK w elastycznej dawce, sponsorowanego przez firmę Janssen. Obejmuje chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję (36 dla ESK w postaci aerozolu do nosa i doustnego leku przeciwdepresyjnego oraz 30 dla doustnego leku przeciwdepresyjnego i placebo w postaci aerozolu do nosa) oraz chorych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź (31 na ESK w aerozolu do nosa i doustny lek przeciwdepresyjny oraz 18 na doustny lek przeciwdepresyjny i placebo w aerozolu do nosa)), z części podwójnie zaślepionej badania); **faza IV:** faza podtrzymania (wycofanie zgody przez chorych na udział w części randomizowanej, podwójnie zaślepionej badania, wywołane określonym zdarzeniem (ang. *event driven*), z różnym okresem trwania); **faza V:** 2-tygodniowa faza obserwacji po leczeniu

SUSTAIN-1 (Daly 2019)

wygenerowanym komputerowo, aby kontynuować leczenie ESK lub przerwać leczenie ESK i przejść na PLC w postaci aerozolu do nosa, każda z grup oprócz przydzielonej terapii otrzymywała doustne leki antydepresyjne. Randomizacja została zrównoważona przy użyciu losowo permutowanych bloków i stratyfikowana według kraju;

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: roztwór placebo zawierał środek gorzki (benzoesan denatonium), aby symulować smak roztworu esketaminy i utrzymać zaślepienie. Niezależni, zaślepieni, zdalni oceniający przeprowadzali oceny MADRS przez cały czas trwania badania (tydzień 1., 2. i 4. fazy przesiewowej i obserwacji oraz co tydzień podczas fazy wstępnej, optymalizacji, podtrzymywania i kontynuacji). Ponadto, aby zachować zaślepienie, chorzy przeniesieni z innych badań kontynuowali przydział leczenia (esketamina lub placebo) od fazy indukcji.

Aby zachować zaślepienie, chorzy przeniesieni z badań TRD3001 i TRD3002 kontynuowali przydział leczenia (esketamina lub placebo) od fazy indukcji;

Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 825 (75,2%) chorych spośród 1 097 ocenianych chorych.

Spośród 1 097 chorych ocenianych pod kątem kwalifikowalności do badania wykluczono 800 (72,9%) chorych, w tym:

- 378 (34,5%) wykluczono w badaniach przesiewowych;
- 322 (29,4%) wycofało się na etapie fazy indukcji/optymalizacji, w tym: 221 (20,1%) z powodu nie spełnienia kryteriów umożliwiających przejście do kolejnej fazy badania, 27 (2,5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 23 (2,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 18 (1,6%) z innych powodów, 14 (1,3%) z powodu uzyskania wyniku w skali MADRS ≥ 22 w czasie 2 następujących po sobie wizyt, 10 (0,9%) z powodu braku skuteczności leczenia, 6 (0,5%) z powodu naruszenia protokołu badania, 3 (0,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji;
- 86 (7,8%) wykluczono z powodu niewłaściwej interwencji stosowanej w ramach wcześniejszego badania antydepresanta i placebo (chorzy przeniesieni z innych badań, którzy zostali zrandomizowani do ramienia PLC+AD);
- 14 (1,3%) wykluczono przez problemy związane z dobrą praktyką kliniczną (ang. *good clinical practice*).

Spośród 297 chorych zrandomizowanych do badania utracono łącznie 25 (8,4%) chorych, w tym:

- w grupie chorych ze stabilną remisją¹⁵ łącznie utracono 17 (9,7%) spośród 176, w tym:
 - w grupie ESK+AD spośród 90 utracono łącznie 8 (8,9%) z powodu przerwania stosowania interwencji;
 - w grupie PLC+AD spośród 86 utracono łącznie 9 (10,5%) z powodu przerwania stosowania interwencji;
- w grupie chorych ze stabilną odpowiedzią na leczenie¹⁶ łącznie utracono 8 (6,6%) spośród 121, w tym:
 - w grupie ESK+AD spośród 62 utracono łącznie 5 (8,1%), w tym: 4 (6,5%) z powodu przerwania stosowania interwencji i 1 (1,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji;
 - w grupie PLC+AD spośród 59 utracono łącznie 3 (5,1%) z powodu przerwania stosowania interwencji;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, pełne zestawy analiz do podstawowej oceny obejmowały:

Populację FAS (ang. *Full Analysis Sets*)

- w analizie okresowej (ang. *interim*), wszystkich chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję pod koniec fazy optymalizacji i otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku donosowego i 1 dawkę doustnego leku przeciwdepresyjnego w fazie podtrzymującej w momencie zakończenia analizy okresowej;
- w analizie końcowej, wszystkich chorych ze stabilną remisją pod koniec fazy optymalizacji i którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku donosowego i 1 dawkę doustnego leku przeciwdepresyjnego w fazie podtrzymującej.

Populację SS (ang. *Safety Analysis Sets*)

Analiza bezpieczeństwa dla każdej fazy (fazy otwartej, fazy optymalizacji i fazy podtrzymania) obejmowała wszystkich chorych, którzy w danej fazie otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku donosowego lub 1 dawkę doustnego leku przeciwdepresyjnego;

Klasyfikacja AOTMI: IIA;

Sponsor: Janssen Research & Development, LLC;

¹⁵ Jeden chory ze stabilną odpowiedzią został nieprawidłowo zrandomizowany do grupy ze stabilną remisją

¹⁶ Jeden chory, który nie spełnił kryteriów stabilnej remisji lub stabilnej odpowiedzi na koniec fazy optymalizacji, został nieprawidłowo zrandomizowany do grupy ze stabilną odpowiedzią

SUSTAIN-1 (Daly 2019)

Liczba ośrodków: 99 ośrodków (w 16 krajach);

Okres obserwacji: 123 tygodnie (od 6 października 2015 r. do 15 lutego 2018 r.), w tym: 4-tygodniowa faza badań przesiewowych i obserwacji prospektywnej, 4-tygodniowa otwarta faza indukcyjna, 12-tygodniowa faza optymalizacji, faza podtrzymania od 16. tygodnia (zmienny czas trwania), 2-tygodniowa faza obserwacji po leczeniu;

Analiza statystyczna: Na podstawie przyjętych założeń 211 chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję, wymagało zrandomizowania (stosunek 1:1), aby uzyskać 84 nawroty, co zapewniło 90% możliwości wykrycia współczynnika ryzyka (HR) równego 0,49 przy dwustronnym α równym 0,05 dla projektu z ustalonymi próbkami w celu wykrycia wyższości ESK+AD nad PLC+AD nad opóźnieniu nawrotu. Analizy dla chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję przeprowadzono w sposób dwuetapowy i sekwencyjny, a niezależny komitet monitorujący dane przeprowadził wstępnie określoną analizę okresową po wystąpieniu 31 nawrotów w celu oceny wczesnej skuteczności.

Analiza okresowa przeprowadzona dla chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję, nie wykazała wyższości ESK+AD nad PLC+AD (przy dwustronnym poziomie istotności równym 0,0097 dla testu log-rank). W związku z tym badanie kontynuowano, a liczbę nawrotów u chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję, ponownie oszacowano na wystąpienie łącznie 59 nawrotów ze skorygowanym poziomem istotności równym 0,046 (dwustronnie) dla końcowej analizy skuteczności, zapewniając warunkową moc $\geq 90\%$ po analizie okresowej.

Skumulowany rozkład czasu do nawrotu choroby podczas fazy podtrzymującej wśród chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję (pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności) i tych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź bez remisji (drugorzędowy punkt końcowy), oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Nawrót zdefiniowano jako całkowity wynik MADRS wynoszący ≥ 22 dla 2 kolejnych ocen oddzielonych od 5 do 15 dni lub hospitalizacji z powodu nasilenia depresji, prób samobójczych, zapobiegania samobójstwom lub samobójstwa zakończonego sukcesem lub innego klinicznie istotnego zdarzenia wskazującego na nawrót choroby (ocena dokonana przez komisję orzekającą o nawrotach choroby).

Różnicę między grupami w czasie do nawrotu analizowano za pomocą testu log-rank (kombinacja ważona (analizy śródkresowa i końcowa) dla chorych, którzy uzyskali stabilną remisję dzięki przeprowadzeniu analizy okresowej). Oszacowane HR i 95% CI były oparte na ważonych szacunkach dla chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję, oraz na modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa z leczeniem jako czynnikiem dla chorych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź.

Podobną analizę *post hoc* przeprowadzono, łącząc zestaw analiz dla chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję oraz zestaw analiz dla chorych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

Chorzy włączeni do badania bezpośrednio

- wiek ≥ 18 r.ż. (lub więcej, jeśli minimalny prawnie akceptowalny wiek w kraju, w którym odbywa się badanie, wynosi >18 r.ż.) oraz ≤ 64 r.ż.;
- spełnienie kryteriów diagnostycznych wg klasyfikacji DSM-5 dla pojedynczego epizodu MDD (w przypadku pojedynczego epizodu, czas trwania musi wynosić ≥ 2 lata) lub nawracającego MDD, bez cech psychotycznych, na podstawie oceny klinicznej i potwierdzonej przez Międzynarodowy Kwestionariusz Neuropsychiatryczny Mini (MINI), stwierdzone na początku fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji;
- brak odpowiedzi (poprawa $\leq 25\%$) na ≥ 1 , ale ≤ 5 (jeśli obecny epizod trwa >2 lata, górna granica dotyczy tylko ostatnich 2 lat) doustną terapię przeciwdepresyjną w aktualnym epizodzie depresji, na podstawie oceny wg kwestionariusza MGH-ATRQ i potwierdzone odpowiednią dokumentacją (np. dokumentacja medyczna/apteczna/recepty lub pismo od lekarza prowadzącego itp.) na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji. Dodatkowo stosowanie innych doustnych leków przeciwdepresyjnych (zgodnie z kwestionariuszem MGH-ATRQ) przez co najmniej poprzednie 2 tygodnie przy minimalnej lub wyższej niż minimalna dawce terapeutycznej:
 - w przypadku określonych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, które są przyjmowane podczas badania w dawce poniżej minimalnej dawki terapeutycznej wg MGH-ATRQ, dopuszczalny jest ich poziom we krwi mieszczący się w zakresie terapeutycznym (przeciwdepresyjnym) w celu ustalenia adekwatności leczenia przeciwdepresyjnego;
 - konieczna jest kontynuacja leczenia doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi podczas fazy badań przesiewowych/prospektywnej obserwacji, zgodnie z dokumentacją w PAQ. Brak leczenia przeciwdepresyjnego trwający co najmniej 4 dni w poprzednim okresie 2 tygodni będzie uważany za niewystarczające przestrzeżenie zaleceń;

SUSTAIN-1 (Daly 2019)

- brak odpowiedzi¹⁷ na aktualnie stosowane doustne leki przeciwdepresyjne z fazy badań przesiewowych/prospektywnej obserwacji (według oceny niezależnych, zdalnych badaczy) mogą kwalifikować się do kontynuacji otwartej fazy indukcyjnej;
- łączny wynik IDS-C₃₀ ≥34 na początku fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji;
- aktualny epizod dużej depresji, nasilenie objawów depresji (wymagany całkowity wynik MADRS w 1. tygodniu ≥28), odpowiedź na leczenie przeciwdepresyjne w obecnym epizodzie depresyjnym musi zostać potwierdzona na podstawie niezależnej oceny kwalifikacyjnej przeprowadzonej w ośrodku badawczym (ang. *Site Independent Qualification Assessment*);
- stabilna choroba na podstawie badania przedmiotowego, wywiadu medycznego, wyników parametrów życiowych (w tym ciśnienia krwi), pulsoksymetrii i EKG wykonanego w fazie przesiewowej/prospektywnej obserwacji;
- stabilna choroba na podstawie klinicznych testów laboratoryjnych przeprowadzonych w fazie przesiewowej/prospektywnej obserwacji (jeżeli wyniki serologiczne, hematologii lub analizy moczu wykazują poza normalne zakresy odniesienia, chorego można włączyć do badania tylko wtedy, gdy badacz uzna, że nieprawidłowości lub odchylenia od normy nie są klinicznie istotne lub są odpowiednie i uzasadnione dla populacji badania). Przy czym:
 - w przypadku chorób/zaburzeń tarczycy w wywiadzie, leczonych hormonami tarczycy, konieczne jest stosowanie przez chorego stałej dawki przez 3 miesiące przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji;
 - niezależnie od historii chorób tarczycy, jeśli wartość hormonu tyreotropowego (TSH) jest poza zakresem, u każdego chorego należy oznaczyć poziom FT4 (jeśli poziom FT4 jest nieprawidłowa i uznany za istotny klinicznie po konsultacji z panelem medycznym, chory nie kwalifikuje się do badania);
- komfort chorego przy samodzielnym podawaniu leków donosowych oraz postępowanie zgodnie z dostarczonymi instrukcjami podania donosowego przez chorego;
- stosowanie antykoncepcji przez mężczyzn lub kobiety, zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod antykoncepcji u osób uczestniczących w badaniach klinicznych, przy czym:
 - brak możliwości zajścia w ciążę obejmuje:
 - okres po menopauzie – zdefiniowany jako brak miesiączki przez 12 miesięcy bez alternatywnej przyczyny medycznej. Wysoki poziom hormonu folikulotropowego (FSH) (>40 IU/l lub mIU/ml w okresie pomenopauzalnym) będzie stosowany do potwierdzenia stanu pomenopauzalnego u kobiet niestosujących hormonalnej antykoncepcji lub hormonalnej terapii zastępczej, jednak w przypadku braku miesiączki w czasie 12 miesięcy, pojedynczy pomiar FSH jest niewystarczający;
 - zabieg sterylizacji – obejmujący histerektomię, obustronną salpingektomię, obustronne zamykanie/podwiązanie jajowodów oraz obustronne wycięcie jajników;
 - u kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń <1% rocznie, gdy jest stosowany konsekwentnie i poprawnie), w tym:
 - metody niezależne od chorego: wszczepialne hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające tylko progestagen, związane z hamowaniem owulacji; urządzenie wewnątrzmaciczne; system uwalniania hormonów wewnątrzmacicznych; partner po wazektomii, abstynencja seksualna (abstynencja seksualna jest uważana za wysoce skuteczną metodę tylko wtedy, gdy jest zdefiniowana jako powstrzymanie się od stosunku heteroseksualnego przez cały okres ryzyka związanego z badanym lekiem. Wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania i preferowanego i zwykłego stylu życia chorego);
 - metody zależne od użytkownika: skojarzona (zawierająca estrogen i progestageny) antykoncepcja hormonalna związana z hamowaniem owulacji: doustna, dopochwowa i przezskórna; antykoncepcja hormonalna zawierająca wyłącznie progestageny, związana z hamowaniem owulacji: doustna i we wstrzyknięciach;
 - zgoda na stosowanie wysoce skutecznej metody przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku (jeśli wystąpią zmiany w potencjale rozrodczym po rozpoczęciu badania (np. kobieta, która nie jest

¹⁷ Brak odpowiedzi na koniec badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji definiuje się jako ≤25% poprawę całkowitego wyniku MADRS od tygodnia 1. do 4. oraz całkowity wynik MADRS ≥28 w tygodniu 2. i 4.

SUSTAIN-1 (Daly 2019)

aktywna heteroseksualnie, staje się aktywna), kobieta musi rozpocząć wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń, opisaną w kryteriach włączenia);

- ujemny wynik testu ciążowego w surowicy o wysokiej czułości (β -ludzka gonadotropina kosmówkowa) u kobiet w wieku rozrodczym na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji, a przed podaniem pierwszej dawki badanego leku dodatkowo ujemny wynik testu ciążowego w moczu;
- podczas badania (tj. od 1 dnia otwartej fazy indukcji, przed podaniem donosowym) i przez co najmniej 1 cykl spermatogenezy (definiowany jako około 90 dni) po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku donosowego, w mężczyzn aktywnych seksualnie z kobietą w wieku rozrodczym, konieczne jest:
 - stosowanie (razem z partnerką) wysoce skutecznych metod antykoncepcji spośród wymienionych powyżej;
 - stosowanie prezerwatyw (gdy partnerka jest w ciąży);
 - zgoda na nieoddawanie nasienia.

Chorzy włączeni do badania przez przeniesienie z badań TRD3001 i TRD3002

- ukończenie podwójnie zaślepionej fazy indukcji przez chorych włączonych do badań TRD3001 i TRD3002 oraz wystąpienie odpowiedzi na leczenie na koniec tej fazy definiowanej jako $\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej (dzień 1 przed randomizacją) na koniec 4-tygodniowej fazy indukcji z podwójnie ślepa próbą;
- spełnienie wszystkich kryteriów włączenia wymienionych powyżej (dotyczących chorych włączonych do badania bezpośrednio) w momencie rozpoczęcia badania w tym samym punkcie czasowym (tj. początek fazy optymalizacji).

Chorzy włączeni do badania bezpośrednio i przez przeniesienie z badań TRD3001 i TRD3002

- zgoda i zdolność do przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w protokole badania przez chorego;
- podpisanie formularza świadomej zgody, wskazujące, że chory rozumie cel i procedury wymagane w badaniu oraz jest skłonny do udziału w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

Chorzy włączeni do badania bezpośrednio

- brak odpowiedzi na leczenie (potwierdzone utrzymującymi się objawami):
 - esketaminą lub ketaminą w aktualnym epizodzie dużej depresji według oceny klinicznej;
 - wszystkimi doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi dostępnymi w danym kraju w fazie zaślepionego badania (tj. duloksetyna, escitalopram, sertralina i wenlafaksyna XR) w obecnym epizodzie dużej depresji (na podstawie MGH-ATRQ);
 - odpowiednio przebiegające leczenie elektrowstrząsami (EW) w aktualnym epizodzie dużej depresji, zdefiniowane jako co najmniej 7 zabiegów z jednostronną/obustronną EW;
- stymulacja nerwu błędnego (VNS) lub głęboka stymulacja mózgu (DBS) w obecnym epizodzie depresji;
- aktualne lub wcześniejsze rozpoznanie wg DSM-5 zaburzenia psychiatrycznego lub MDD z cechami psychotycznymi, zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi lub pokrewnymi (potwierdzonymi przez MINI), zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (tylko obecnie), niepełnosprawności intelektualnej (kody diagnostyczne DSM-5 317, 318.0, 318.1, 318.2, 315.8 i 319), zaburzeń ze spektrum autyzmu, zaburzeń osobowości typu borderline, antyspołecznych zaburzeń osobowości, w wywiadzie zaburzenia osobowości lub narcystyczne zaburzenia osobowości;
- myśli/zamiary zabicia drugiej osoby, zgodnie z oceną kliniczną badacza lub myśli samobójcze z pewnym zamiarem działania w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej, zgodnie z oceną kliniczną badacza lub na podstawie C-SSRS¹⁸ lub zachowania samobójcze w wywiadzie w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji. Należy wykluczyć osoby zgłaszające myśli samobójcze z zamiarem działania lub zachowaniem samobójczym przed rozpoczęciem podwójnie zaślepionej fazy indukcji badania;
- umiarkowane lub ciężkie zaburzenia związane z używaniem substancji lub alkoholu zgodnie z kryteriami DSM-5 w wywiadzie, z wyjątkiem nikotyny lub kofeiny, w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji;

¹⁸ Odpowiedź „Tak” w punkcie 4 (aktywne myśli samobójcze z pewnym zamiarem działania, bez określonego planu) lub w punkcie 5 (aktywne myśli samobójcze z określonym planem i intencją) w przypadku myśli samobójczych wg Skali Oceny Skłonności Samobójczych opracowanej na Uniwersytecie Columbia (C-SSRS, ang. *The Columbia-Suicide Severity Rating Scale*)

SUSTAIN-1 (Daly 2019)

- zaburzenia związane z używaniem środków halucynogennych (przez całe życie) ketaminy, fencyklidyny (PCP), dietyloamidu kwasu lizergowego (LSD) lub 3,4-metylenodiodksymetamfetaminy (MDMA) w wywiadzie;
- napady drgawkowe występujące obecnie lub w przeszłości (napady gorączkowe w dzieciństwie bez następstw nie są wykluczające);
- całkowity wynik UPSIT ≤ 18 , wskazujący na anosmię, podczas fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji;
- schorzenia związane z układem sercowo-naczyniowym, w tym:
 - choroba naczyniowo-mózgowa z udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwinnym w wywiadzie;
 - tętniaki naczyniowe (w tym w aorcie wewnątrzczaszkowej, piersiowej, brzusznej lub obwodowych naczyń tętniczych);
 - choroba wieńcowa z zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dławicą piersiową lub zabiegiem rewaskularyzacji (np. angioplastyka wieńcowa lub operacja wszczepienia bajpasu) w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej¹⁹;
 - hemodynamicznie znacząca choroba zastawkowa serca, taka jak niedomykalność mitralna, zwężenie aorty lub niedomykalność aorty;
 - niewydolność serca klasy III-IV wg NYHA o dowolnej etiologii;
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze w wywiadzie pomimo diety, ćwiczeń lub terapii hipotensyjnej na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji lub wcześniejsza historia przełomu nadciśnieniowego lub trwające objawy niekontrolowanego nadciśnienia definiowanego jako skurczowe ciśnienie krwi w pozycji leżącej (SBP) >140 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) >90 mmHg podczas badań przesiewowych/prospektywnej fazy obserwacji, które nadal utrzymuje się powyżej tego zakresu przy powtarzanych testach²⁰;
- obecna lub w przeszłości znacząca niewydolność/stan płuc lub z wysyceniem tlenem krwi tętniczej $<93\%$ na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej lub w dniu 1 otwartej fazy indukcyjnej przed pierwszą sesją leczenia donosowego;
- klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji lub w 1. dniu otwartej fazy indukcji przed pierwszą sesją leczenia donosowego, zdefiniowaną jako:
 - odstęp QTcF: ≥ 450 msek. podczas badań przesiewowych (jeśli QTcF jest wydłużony na początkowym EKG, średni QTcF trzech zapisów EKG, zarejestrowanych w odstępie 4 minut, nie może wynosić ≥ 450 msek.);
 - w dniu 1. (przed podaniem leczenia), odstęp QTcF: ≥ 450 msek. na podstawie miejscowego EKG (jeśli QTcF jest wydłużony na początkowym EKG, średni QTcF trzech zapisów EKG, zarejestrowanych w odstępie 4 minut, nie może wynosić ≥ 450 msek.);
 - objawy bloku przedsionkowo-komorowego II i III stopnia, kompletnego bloku lewej odnogi pęczku Hisa lub kompletnego bloku prawej odnogi pęczku Hisa;
 - objawy nowopowstałego niedokrwienia;
 - arytmia (z wyjątkiem przedwczesnych skurczów przedsionków i przedwczesnych skurczów komór);
- dodatkowe czynniki ryzyka wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *Torsades des Pointes* (np. niewydolność serca, hipokaliemia, wywiad rodzinny w zakresie zespołu długiego QT) w wywiadzie;
- objawy i oznaki wskazujące na marskość wątroby (np. żylaki przełyku, wodobrzusze i wydłużony czas protrombinowy) lub wartości ALT lub AST $\geq 2 \times$ GGN lub bilirubina całkowita $>1,5 \times$ GGN w fazie badań przesiewowych/prospektywnej obserwacji, w wywiadzie lub obecnie, przy czym:

¹⁹ Osoby, u których wykonano rewaskularyzację >12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, które są klinicznie stabilne i wolne od objawów, zgodnie z oceną kliniczną badacza mogą zostać włączone do badania

²⁰ Pierwszego dnia otwartej fazy indukcji (przed pierwszą sesją leczenia donosowego) SBP w pozycji leżącej >140 mmHg lub DBP >90 mmHg jest wykluczające. Chory może mieć dostosowany/e obecny/e lek/i przeciwnadciśnieniowy/e podczas fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji i zostać ponownie oceniony w celu oceny kontroli ciśnienia krwi. Chory musi przyjmować stabilny schemat przez co najmniej 2 tygodnie przed 1. dniem otwartej fazy indukcji

SUSTAIN-1 (Daly 2019)

- powtórzenie testu przesiewowego pod kątem nieprawidłowej aktywności AIAT i AspAT jest dozwolone raz w trakcie okresu przesiewowego przewidzianego według uznania badacza i pod warunkiem, że istnieje alternatywne wyjaśnienie wartości spoza zakresu;
- w przypadku podwyższenia stężenia bilirubiny, jeżeli w opinii badacza i po uzgodnieniu z lekarzem sponsora podwyższenie stężenia bilirubiny jest zgodne z chorobą Gilberta, uczestnik może uczestniczyć w badaniu;
- pozytywny wynik testów na obecność narkotyków (w tym barbituranów, metadonu, opiatów, kokainy, fencyklidyny i amfetaminy/metamfetaminy) na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej lub w 1. dniu otwartej fazy indukcji przed pierwszą sesją leczenia donosowego, przy czym:
 - osoby, które mają pozytywny wynik testu podczas badań przesiewowych z powodu przepisanych psychostymulantów (np. amfetaminy, metylofenidatu itp.), przyjmowanych ze wskazania innego niż MDD, mogą kontynuować przyjmowanie tego leku w trakcie badania zgodnie z protokołem;
 - chorzy którzy mają pozytywny wynik testu podczas badań przesiewowych z powodu przepisanych / dostępnych bez recepty opiatów lub barbituranów, mogą zostać dopuszczeni do kontynuacji etapu badań przesiewowych/prospektywnej fazy obserwacji, jeśli leczenie zostanie przerwane na co najmniej 1 tydzień lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, przed 1. dniem otwartej fazy indukcji przed pierwszą sesją leczenia donosowego, zgodnie z ograniczeniami wskazanymi w protokole. Wynik pierwszego dnia (przed pierwszą sesją leczenia donosowego) na obecność leków odurzających musi być ujemny, aby osoba badana miała pierwszą sesję leczenia donosowego. Ponowne badanie nie jest dozwolone w przypadku pozytywnych wyników testu, z wyjątkiem powodów określonych powyżej;
 - wcześniejsze sporadyczne stosowanie kannabinoidów przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji nie wyklucza, o ile pacjent nie spełnia kryteriów zaburzenia związanego z używaniem substancji. Pozytywny wynik testu na kannabinoidy na początku fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji nie wyklucza; jednakże dodatni wynik testu na kannabinoidy przed podaniem w 1. dniu otwartej fazy indukcji jest wykluczający;
- niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >9%) w fazie przesiewowej/prospektywnej obserwacji lub w wywiadzie w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania cukrzycowa kwasica ketonowa, śpiączka hiperglikemiczna lub ciężka hipoglikemia z utratą świadomości;
- nieleczona jaskra, aktualnie penetrujący lub perforujący uraz oka, uraz mózgu, encefalopatia nadciśnieniowa, terapia dokałowa z przeciekami komorowymi lub jakikolwiek inny stan związany ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym lub zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub planowaną operacją oka;
- jakikolwiek stan anatomiczny lub medyczny, który według oceny klinicznej badacza może utrudniać dostarczanie lub wchłanianie badanego leku donosowego;
- nowotwory złośliwe w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji (z wyjątkiem raka płaskonabłonkowego i podstawnokomórkowego raka skóry oraz raka *in situ* szyjki macicy lub nowotworu złośliwego, który w opinii badacza jest uważany za wyleczony przy minimalnym ryzyku nawrotu) w wywiadzie;
- znane alergie, nadwrażliwość, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania esketaminy/ketaminy i/lub jej substancji pomocniczych lub wszystkich dostępnych doustnych leków przeciwdepresyjnych w fazie indukcji badania;
- jakiegokolwiek zabronione terapie, które nie pozwoliłyby na podanie leczenia w dniu 1. badania;
- przyjmowanie całkowitej dziennej dawki benzodiazepin >6 mg/dobę równoważności lorazepamu na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji;
- wynik ≥ 5 wg kwestionariusza STOP-Bang, oznaczające obturacyjny bezdeche senny (np. wskaźnik bezdechu i spłycenia oddechu AHI musi wynosić <30). Chory z obturacyjnym bezdechem sennym może zostać włączony do badania, jeśli zastosowano odpowiednie leczenie za pomocą dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (PAP, ang. *positive airway pressure*) lub innego leczenia / terapii, które skutecznie leczy bezdech senny (tj. AHI <30);
- otrzymanie badanego leku (w tym szczepionki) lub użycie inwazyjnego badanego wyrobu medycznego w ciągu 60 dni przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji lub udział w ≥ 2 interwencyjnych badaniach klinicznych dotyczących MDD lub innych zaburzeń psychiatrycznych (z różnymi badanymi lekami) w poprzednim roku przed rozpoczęciem fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji lub zapisanie do interwencyjnego badania naukowego;
- kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajść w ciążę w trakcie włączenia do badania lub w ciągu 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku donosowego;

SUSTAIN-1 (Daly 2019)

- rozpoznany zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). Badanie na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) nie jest wymagane;
- jakikolwiek stan lub sytuacja/okoliczność, w przypadku której w opinii badacza udział nie leżałby w najlepszym interesie podmiotu (np. zagroziłby dobremu samopoczuciu) lub które mogłyby zapobiec, ograniczyć lub zmylić oceny;
- poważny zabieg chirurgiczny (np. wymagający znieczulenia ogólnego) w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji lub chory nie wyzdrowiał w pełni po operacji lub planuje operację w czasie uczestnictwa w badaniu (uczestniczyć mogą osoby, u których planowane są zabiegi chirurgiczne w znieczuleniu miejscowym);
- chory jest pracownikiem badacza lub ośrodka badawczego, bezpośrednio zaangażowanym w proponowane badanie lub inne badania pod kierunkiem tego badacza lub ośrodka badawczego, a także członkowie rodzin pracowników lub badacza;
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Chorzy włączeni do badania przez przeniesienie z badań TRD3001 i TRD3002

- jakikolwiek stan lub sytuacja/okoliczność, w przypadku której w opinii badacza udział nie leżałby w najlepszym interesie podmiotu (np. zagroziłby dobremu samopoczuciu) lub które mogłyby zapobiec, ograniczyć lub zmylić protokół określone oceny;
- spełnienie wszystkich kryteriów wykluczenia wymienionych powyżej (dotyczących chorych włączonych do badania bezpośrednio) w momencie rozpoczęcia badania w tym samym punkcie czasowym (tj. początek fazy optymalizacji)²¹.

DANE DEMOGRAFICZNE

Parametr	ESK+AD		PLC+AD		
	Chorzy ze stabilną remisją na początku badania	Chorzy ze stabilną odpowiedzią na początku badania	Chorzy ze stabilną remisją na początku badania	Chorzy ze stabilną na początku badania odpowiedzią	
Liczba chorych	90	62	86	59	
Mężczyźni, n (%)	32 (35,6)	24 (38,7)	27 (31,4)	17 (28,8)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	45,4 (12,12)	47,2 (11,00)	46,2 (11,16)	46,7 (9,76)	
Rasa, n (%)	Rdzeni mieszkańcy Alaski i Ameryki	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
	Azjatycka	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)
	Czarna	4 (4,4)	2 (3,2)	6 (7,0)	1 (1,7)
	Biała	80 (88,9)	57 (91,9)	76 (88,4)	55 (93,2)
	Inna	2 (2,2)	3 (4,8)	1 (1,2)	1 (1,7)
	Mieszana	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)
	Nie zgłoszono	3 (3,3)	0 (0,0)	2 (2,3)	0 (0,0)
Region, n (%)	Europa	52 (57,8)	34 (54,8)	50 (58,1)	35 (59,3)

²¹ Badacze powinni upewnić się, że wszystkie odpowiednie kryteria kwalifikacji do badania zostały spełnione przed pierwszym dniem fazy indukcji otwartej (wejście bezpośrednie) lub rozpoczęciem fazy optymalizacji (wejście z przeniesienia). Jeśli stan chorego ulegnie zmianie (w tym zmiana wyników laboratoryjnych lub otrzymanie dodatkowej dokumentacji medycznej) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku donosowego w tym badaniu tak, że nie spełnia on już obowiązujących kryteriów kwalifikacyjnych, wówczas należy wykluczyć uczestnika z udziału w badaniu

SUSTAIN-1 (Daly 2019)					
	Ameryka Północna	22 (24,4)	18 (29,0)	20 (23,3)	16 (27,1)
	Brazylia i Meksyk	16 (17,8)	10 (16,1)	16 (18,6)	8 (13,6)
Wiek, w którym rozpoznano MMD, średnia (SD) [lata]		32,5 (11,42)	36,2 (13,25)	33,4 (11,41)	34,0 (10,54)
Czas trwania obecnego epizodu, średnia (SD) [tygodnie]		112,2 (171,30)	121,6 (193,85)	110,5 (147,41)	141,8 (254,43)
Liczba wcześniej stosowanych leków przeciwdepresyjnych przed badaniem przesiewowym, n (%)	≤2	71 (78,9)	41 (66,1)	62 (72,1)^	34 (57,6)
	>2	19 (21,1)	21 (33,9)	22 (25,6)^	25 (42,4)
Myśli samobójcze w czasie ostatnich 6 miesięcy, n (%)		18 (20,0)	20 (32,3)	14 (16,3)	14 (23,7)
Klasa AD, n (%)	SNRI	62 (68,9)	35 (56,5)	58 (67,4)	36 (61,0)
	SSRI	28 (31,1)	27 (43,5)	28 (32,6)	23 (39,0)
Wynik MADRS na początku badania, średnia (SD)	Ogółem	37,4 (5,20)	40,1 (5,56)	37,6 (4,66)	38,9 (4,92)
	Chorzy włączeni bezpośrednio [#]	37,8 (5,28)	40,5 (4,88)	37,8 (4,26)	38,5 (4,65)
	Chorzy przeniesieni ^{##}	36,8 (5,10)	39,6 (6,22)	37,3 (5,38)	39,9 (5,49)
Wynik PHQ-9 na początku badania, średnia (SD)		19,2 (4,16)	20,5 (4,12)	19,8 (3,43)	20,4 (4,15)
Dawka esketaminy przed randomizacją wynosząca 56 mg*, n (%)	Ogółem	40 (44,4)	20 (32,3)	33 (38,4)	19 (32,2)
	Chorzy włączeni bezpośrednio	14 (15,6)	7 (11,3)	9 (10,5)	6 (10,2)
	Chorzy przeniesieni z badania TRD3001 [§]	5 (5,6)	5 (8,1)	4 (4,7)	3 (5,1)
	Chorzy przeniesieni z badania TRD3002 ^{§§}	21 (23,3)	8 (12,9)	20 (23,3)	10 (16,9)
Dawka esketaminy przed randomizacją wynosząca 84 mg*, n (%)	Ogółem	50 (55,6)	42 (67,7)	53 (61,6)	40 (67,8)
	Chorzy włączeni bezpośrednio	12 (13,3)	8 (12,9)	11 (12,8)	2 (3,4)
	Chorzy przeniesieni z badania TRD3001 [§]	5 (5,6)	11 (17,7)	6 (7,0)	7 (11,9)
	Chorzy przeniesieni z badania TRD3002 ^{§§}	33 (36,7)	23 (37,1)	36 (41,9)	31 (52,5)
Częstość dawkowania podczas wizyty początkowej, n (%)	Co tydzień	37 (41,1)	51 (82,3)**	41 (47,7)	43 (72,9)
	Co drugi tydzień	53 (58,9)	10 (16,1)***	45 (52,3)	16 (27,1)
	Brak danych	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
INTERWENCJA					

SUSTAIN-1 (Daly 2019)

Przed podaniem pierwszej dawki donosowej w dniu 1. chorzy włączeni bezpośrednio ćwiczyli rozpylanie (w powietrze, a nie donosowo) z demonstracyjnego urządzenia donosowego, które było wypełnione roztworem placebo. Chorzy samodzielnie podawali badany lek donosowo w ośrodku klinicznym. Zabiegi nie powinny odbywać się w następujących po sobie dniach. Nie należało spożywać jedzenia przez co najmniej 2 godziny ani picia przez co najmniej 30 minut przez pierwszą dawką leku.

Interwencja badana: esketamina w postaci aerozolu do nosa (56 lub 84 mg) dwa razy w tygodniu w elastycznej dawce stosowane w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. Esketaminę dostarczano w rozpylaczach do nosa, z których każdy zawierał po 200 µl roztworu na urządzenie (tj. 2 rozpylenia). Każde urządzenie zawierało 32,28 mg chlorowodoru esketaminy (28 mg zasady esketaminy).

ESK w całkowitej dawce 56 mg została podana przy użyciu dwóch urządzeń z ESK i jednego z PLC, natomiast całkowita dawka 84 mg ESK została dostarczona przy użyciu 3 aktywnych urządzeń. Podanie nastąpiło w czasie 0, po 5 i po 10 minutach, przy czym czas 0 definiuje się jako czas podania pierwszego aerozolu donosowego do jednego nozdrza z pierwszego urządzenia donosowego. W każdym punkcie czasowym używane było jedno urządzenie. Każde urządzenie donosowe zawierało 2 rozpylenia. Urządzenia donosowe zawierające esketaminę dostarczały 14 mg na rozpylenie, co daje łącznie 28 mg na pojedyncze urządzenie (tj. 2 rozpylenia).

Chorzy włączeni bezpośrednio

W fazie indukcji chorzy otrzymywali ESK w postaci aerozolu do nosa (56 lub 84 mg, w elastycznej dawce) dwa razy w tygodniu oraz nowy doustny lek przeciwdepresyjny podawany codziennie.

Chorzy włączeni bezpośrednio i z przeniesienia

Chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie pod koniec fazy indukcji (tj. $\geq 50\%$ zmniejszenie wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej) weszli do 12-tygodniowej fazy optymalizacji, podczas której dawki badanego leku pod koniec fazy indukcji pozostawały stałe, ale częstotliwość podawania donosowego została zmniejszona do raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie zindywidualizowana do tygodniowej lub co 2 tygodnie w zależności od nasilenia objawów depresji.

W 16. tygodniu fazy optymalizacji, chorzy włączeni bezpośrednio (stosujący ESK w ramach otwartej części badania) oraz chorzy przeniesieni (stosujący ESK lub PLC w ramach podwójnie zaślepionego randomizowanego badania), którzy uzyskali stabilną remisję²² (analiza pierwotna) oraz którzy uzyskali stabilną odpowiedź²³ (analiza wtórna) kontynuowali fazę podtrzymującą.

Częstotliwość podawania leku podczas fazy podtrzymującej została ustalona na podstawie algorytmu wykorzystującego wynik MADRS i była ponownie oceniana co 4 tygodnie, z samodzielnym podawaniem aerozolu do nosa raz w tygodniu lub co 2 tygodnie.

Chorzy, którzy spełnili kryteria wystąpienia nawrotu, mogli przystąpić do długoterminowego badania bezpieczeństwa ESK w postaci aerozolu do nosa. W przeciwnym razie chorzy kontynuowali 2-tygodniową fazę obserwacji po zakończeniu leczenia po zakończeniu udziału w fazie podtrzymującej.

Chorzy stosowali w skojarzeniu z ESK leki przeciwdepresyjne takie jak duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu. Dawkowanie leku przeciwdepresyjnego przez całą fazę podtrzymującą pozostawało niezmienione od fazy indukcji.

Interwencja kontrolna: placebo w postaci aerozolu stosowane w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. Placebo dostarczano w rozpylaczach do nosa, z których każdy zawierał po 200 µl roztworu na urządzenie (tj. 2 rozpylenia). PLC zostało dostarczone przy użyciu 3 aktywnych urządzeń. Podanie nastąpiło w czasie 0, po 5 i po 10 minutach, przy czym czas 0 definiuje się jako czas podania pierwszego aerozolu donosowego do jednego nozdrza z pierwszego urządzenia donosowego. W każdym punkcie czasowym używane było jedno urządzenie. Każde urządzenie donosowe zawierało 2 rozpylenia.

Chorzy przeniesieni, którzy zostali przypisani do ramienia PLC+AD w badaniach krótkoterminowych i osiągnęli stabilną remisję lub stabilną odpowiedź, kontynuowali to samo leczenie w fazie podtrzymującej i zostali uwzględnieni w analizach dotyczących bezpieczeństwa, ale nie skuteczności, w tym badaniu.

Chorzy stosowali w skojarzeniu z PLC leki przeciwdepresyjne takie jak duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu. Dawkowanie leku przeciwdepresyjnego przez całą fazę podtrzymującą pozostawało niezmienione od fazy indukcji.

²² Stabilną remisję zdefiniowano jako wynik MADRS ≤ 12 przez ≥ 3 z ostatnich 4 tygodni, z 1 niewłaściwym wynikiem (wynik MADRS > 12) lub 1 brakiem oceny MADRS dozwolonym tylko w 13. lub 14. tygodniu

²³ Stabilną odpowiedź zdefiniowano jako $\geq 50\%$ zmniejszenie wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu ostatnich 2 tygodni fazy optymalizacji, ale bez uzyskania remisji

SUSTAIN-1 (Daly 2019)
Leczenie wspomagające: b/d.
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilna remisja; • stabilna odpowiedź; • zmiana wyniku w Kwestionariuszu Zdrowia Chorego (PHQ-9). • zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS) • zmiana wyniku w Kwestionariuszu Lęku Uogólnionego (GAD-7); • skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (CGI-S) • zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia (EQ 5D-5L); • profil bezpieczeństwa.

*w fazie optymalizacji i przed randomizacją

**w publikacji podano 83,6%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

***w publikacji podano 16,4%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^w publikacji podano 73,8%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^^w publikacji podano 26,2%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

#chorzy, którzy uzyskali stabilną remisję (54 w przypadku ESK w postaci aerozolu do nosa i doustnego leku przeciwdepresyjnego oraz 56 w przypadku doustnego leku przeciwdepresyjnego i placebo w postaci aerozolu do nosa) oraz chorzy, którzy uzyskali stabilną odpowiedź (31 na ESK w postaci aerozolu do nosa i doustny lek przeciwdepresyjny oraz 41 na doustny lek przeciwdepresyjny i placebo w postaci aerozolu do nosa)

##dotyczy chorych przeniesionych z badania TRD3001, stosujących ESK w stałej dawce, sponsorowanego przez firmę Janssen oraz chorych przeniesionych z badania TRD3002, stosujących ESK w elastycznej dawce, sponsorowanego przez firmę Janssen. Obejmuje chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję (36 dla ESK w postaci aerozolu do nosa i doustnego leku przeciwdepresyjnego oraz 30 dla doustnego leku przeciwdepresyjnego i placebo w postaci aerozolu do nosa) oraz chorych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź (31 na ESK w aerozolu do nosa i doustny lek przeciwdepresyjny oraz 18 na doustny lek przeciwdepresyjny i placebo w aerozolu do nosa)

§chorzy przeniesieni z badania TRD3001 sponsorowanego przez firmę Janssen, którzy stosowali ESK w stałej dawce

§§chorzy przeniesieni z badania TRD3002 sponsorowanego przez firmę Janssen, którzy stosowali ESK w zmiennej dawce

7.6.5. Badanie SUSTAIN-2

SUSTAIN-2 (Wajs 2020)
METODYKA
<p>Badanie jednoramienne, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III</p> <p>Badanie składało się z 4 faz²⁴:</p> <p>Zaślepienie: n/d;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 1 011 (87,1%) chorych spośród 1 161 ocenianych chorych.</p> <p><u>Badania przesiewowe – 4 tygodnie</u></p>

²⁴ faza I: 4-tygodniowa faza badań przesiewowych (tylko chorzy włączeni bezpośrednio); faza II: 4-tygodniowa otwarta faza indukcyjna (chorzy włączeni bezpośrednio i chorzy przeniesieni nieodpowiadający na leczenie); faza III: 48-tygodniowa faza optymalizacji/podtrzymania (chorzy włączeni bezpośrednio i chorzy przeniesieni – chorzy w wieku ≥65 r.ż. zostali przeniesieni z krótkoterminowego podwójnie zaślepionego, badania 3 fazy TRD3005, w ramach którego przeszli fazę indukcyjną); faza IV: 4-tygodniowa faza obserwacji;

SUSTAIN-2 (Wajs 2020)

Spośród 1 161 chorych ocenianych pod kątem kwalifikowalności do badania wykluczono 359 (30,9%) chorych, w tym: 338 (29,1%) wykluczono w badaniach przesiewowych, 19 (1,6%) wykluczono przez problemy związane z dobrą praktyką kliniczną (ang. *good clinical practice*) i 2 (0,2%) wykluczono z powodu nieotrzymania leczenia.

Otwarta faza indukcji – 4 tygodnie

Spośród 779 chorych włączonych do otwartej fazy indukcji (691 chorych włączonych bezpośrednio i 88 chorych przeniesionych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie) utracono łącznie 199 (25,5%) chorych, w tym 84 (10,8%) z powodu braku odpowiedzi na leczenie, 52 (6,7%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, 22 (2,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 21 (2,7%) z powodu braku skuteczności leczenia, 19 (2,4%) z powodów innych niż wymienione oraz 1 (0,1%) z powodu nieotrzymania badanego leku²⁵.

Otwarta faza optymalizacji / podtrzymania – 48 tygodni

Spośród 603 chorych włączonych do otwartej fazy optymalizacji/podtrzymania (580 chorych włączonych bezpośrednio z otwartej fazy indukcji, u których stwierdzono wystąpienie odpowiedzi na leczenie i 23 chorych przeniesionych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie) utracono łącznie 453 (75,1%) chorych, w tym 331 (54,9%) z powodu przerwania badania przez sponsora²⁶, po 30 (5,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego i innych powodów, po 25 (4,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia i braku skuteczności leczenia, 10 (1,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,3%) z powodu zgonu;

Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno);

Wyniki dla populacji ITT: tak, pełna analiza skuteczności i bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku lub 1 dawkę doustnego leku przeciwdepresyjnego (ang. *full analysis set*). Wybrane analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych z całego okresu leczenia, którzy zostali włączeni po badaniach przesiewowych i otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku lub 1 dawkę doustnego leku przeciwdepresyjnego (ang. *enrolled analysis set*);

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Janssen Research & Development, LLC;

Liczba ośrodków: 114 ośrodków (w 21 krajach);

Okres obserwacji: 60 tygodni, w tym: 4-tygodniowa faza badań przesiewowych, 4-tygodniowa otwarta faza indukcyjna i 48 tygodniowa faza optymalizacji / podtrzymania (łącznie 52 tygodnie²⁷ ekspozycji na lek), 4-tygodniowa faza obserwacji;

Analiza statystyczna: nie przeprowadzono formalnego obliczenia liczebności próby. Przewidywana wielkość próby 750 chorych obejmująca chorych włączanych bezpośrednio i chorych przeniesionych z 4-tygodniowego badania fazy III została uznana za wystarczającą do pozyskania ≥ 300 chorych, którzy otrzymywali leczenie esketaminą przez 6 miesięcy i ≥ 100 chorych którzy otrzymywali leczenie esketaminą przez 12 miesięcy i która obejmowała ≥ 100 chorych w wieku ≥ 65 lat.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności podsumowano opisowo w oparciu o pełne zestawy analiz (wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę esketaminy lub 1 dawkę doustnego AD) dla obu faz leczenia. Wybrane analizy bezpieczeństwa podsumowano dla całego okresu leczenia na podstawie całego włączonego zestawu analiz (wszyscy chorzy, u których nie wystąpiły niepowodzenia przesiewowe i otrzymali ≥ 1 dawkę esketaminy lub 1 dawkę doustnego AD). Skuteczność analizowano przy użyciu danych przeniesionych z ostatniej obserwacji (LOCF, ang. *last-observation-carried-forward*) i danych obserwacyjnych.

Dodatkowo w ramach analiz statystycznych w podgrupach, chorzy zostali podzieleni na 3 kohorty w zależności od częstości leczenia:

- chorzy, którzy byli leczeni co tydzień (grupa o wysokiej częstości);

²⁵ Jeden chory, któremu wydano badany lek w fazie optymalizacji/podtrzymania, nigdy nie otrzymał badanego leku i nie został zaliczony jako kontynuujący fazę optymalizacji/podtrzymania; uznano, że ten chory został wyłączony z tej fazy

²⁶ Na podstawie wcześniej zdefiniowanych kryteriów całkowitej ekspozycji chorych, ≥ 300 chorych osiągnęło 6 miesięcy ekspozycji, a ≥ 100 chorych osiągnęło 12 miesięcy ekspozycji na esketaminę w aerozolu do nosa

²⁷ maksymalny czas trwania ekspozycji na donosową esketaminę i nowo rozpoczęty doustny lek przeciwdepresyjny u osób, które ukończyły badanie, co jest zgodne z wymogami długoterminowej oceny bezpieczeństwa

SUSTAIN-2 (Wajs 2020)

- chorzy, którzy mieli 1 zmianę co drugi tydzień (grupa o niskiej częstotliwości);
- chorzy, którzy przechodzili naprzemiennie z leczenia cotygodniowego na leczenie co drugi tydzień i odwrotnie (grupa o naprzemienną częstotliwości).

Podęjście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

Chorzy włączeni bezpośrednio

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznanie MDD na podstawie kryteriów DSM-5 lub pojedynczy epizod MDD (jeśli jego czas trwania wynosi ≥ 2 lat), bez cech psychotycznych, na podstawie oceny klinicznej i potwierdzonej przez Międzynarodowy Kwestionariusz Neuropsychiatryczny Mini (MINI);
- brak odpowiedzi na ≥ 2 terapie przeciwdepresyjne w aktualnym epizodzie depresji, na podstawie oceny wg kwestionariusza MGH-ATRQ i potwierdzone odpowiednią dokumentacją (np. dokumentacja medyczna/apteczna/recepty lub pismo od lekarza prowadzącego itp.);
- wynik w skali MADRS ≥ 22 w trakcie badań przesiewowych;

Chorzy włączeni do badania przez przeniesienie

- niezależnie od odpowiedzi na leczenie, kwalifikowano wszystkich chorych, którzy ukończyli podwójnie zaślepioną fazę indukcji krótkoterminowego badania III fazy;
- spełnienie wszystkich kryteriów włączenia wymienionych powyżej (dotyczących chorych włączonych do badania bezpośrednio).

Kryteria wykluczenia:

- brak odpowiedzi na wszystkie cztery doustne leki przeciwdepresyjne (tj. duloksetynę, escitalopram, sertralinę i wenlafaksynę XR) lub esketaminę lub ketaminę w obecnym epizodzie depresyjnym w wywiadzie;
- obecne lub wcześniejsze rozpoznanie na podstawie kryteriów diagnostycznych wg klasyfikacji DSM-5 zaburzenia psychotycznego lub MDD z cechami psychotycznymi, zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi lub pokrewnymi (potwierdzonymi przez MINI), zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym (tylko obecnie), niepełnosprawnością intelektualną, zaburzeniem ze spektrum autyzmu, zaburzeniem osobowości borderline, zaburzeniem osobowości antyspołecznej histrioniczne zaburzenie osobowości lub narcystyczne zaburzenie osobowości;
- myśli/zamiary zabicia drugiej osoby lub myśli samobójcze z zamiarem podjęcia działań w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem fazy przesiewowej, na podstawie oceny klinicznej badacza lub na podstawie C-SSRS;
- umiarkowane lub ciężkie zaburzenia związane z używaniem substancji lub alkoholu (kryteria DSM-5), z wyjątkiem nikotyny lub kofeiny, w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym w wywiadzie;
- obecność klinicznie istotnej choroby układu krążenia lub niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego (pomimo diety, ćwiczeń lub stałej dawki dozwolonego leczenia przeciwnadciśnieniowego podczas badań przesiewowych) lub przełomu nadciśnieniowego w wywiadzie.

Dane demograficzne (Wajs 2020)

Parametr	ESK+AD	
Liczba chorych	802 ²⁸	
Mężczyźni, n (%)	300 (37,4)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	52,2 (13,69)	
	18-44	225 (28,1)
	45-64	399 (49,8)

²⁸ Dane demograficzne obejmują wszystkich chorych włączonych do badania tj. 691 chorych włączonych bezpośrednio i 111 chorych w wieku ≥ 65 r.ż., włączonych przez przeniesienie z 4-tygodniowego badania 3 fazy (w tym 88 chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i 23 chorych bez odpowiedzi na leczenie, niezależnie od przypisanej terapii (ESK+AD lub PLC+AD))

SUSTAIN-2 (Wajs 2020)		
Grupa wiekowa, n (%) [lata]	65-74	159 (19,8)
	≥75	19 (2,4)
Rasa, n (%)	Biała	686 (85,5)
	Azjatycka	81 (10,1)
	Czarna/Afroamerykanie	15 (1,9)
	Inna	8 (1,0)
	Mieszana	8 (1,0)
	Nie zgłoszono	4 (0,5)
Grupa etniczna, n (%)	Inna niż Hiszpanie/Latynosi	640 (79,8)
	Hiszpanie/Latynosi	149 (18,6)
	Nie zgłoszono	10 (1,2)
	Nieznana	3 (0,4)
BMI na początku badania, średnia (SD) [kg/m ²]		27,9 (5,68)
Stosowane leki przeciwdepresyjne, n (%)	Duloksetyna	251 (31,3)/N=801
	Escitalopram	237 (29,6)/N=801
	Sertralina	157 (19,6)/N=801
	Wenlafaksyna XR	156 (19,5)/N=801
Wynik w skali MADRS ²⁹ , średnia (SD)		31,4 (5,39)
Wynik CGI-S ³⁰ , średnia (SD)		4,8 (0,77)
Myśli samobójcze w czasie ostatnich 6 miesięcy, n (%)		215 (26,8)*
Liczba wcześniejszych AD bez odpowiedzi w obecnym epizodzie depresyjnym ³¹ , n (%)	1	17 (2,1)
	2	465 (58,0)
	3	187 (23,3)
	≥4	133 (16,6)
Depresja		346 (43,1)

²⁹ W przypadku chorych włączonych bezpośrednio i chorych przeniesionych, którzy nie odpowiadają na leczenie, punktem odniesienia jest ostatnia obserwacja przed lub w dniu rozpoczęcia fazy indukcji. W przypadku chorych przeniesionych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, wartość początkową stanowi wartość przepisana z krótkoterminowego badania III fazy u chorych w podeszłym wieku (≥65 r.ż.)

³⁰ W przypadku chorych włączonych bezpośrednio i chorych przeniesionych, którzy nie odpowiadają na leczenie, punktem odniesienia jest ostatnia obserwacja przed lub w dniu rozpoczęcia fazy indukcji. W przypadku chorych przeniesionych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, wartość początkową stanowi wartość przepisana z krótkoterminowego badania III fazy u chorych w podeszłym wieku (≥65 r.ż.)

³¹ Na podstawie kryterium włączenia do badania, chorzy przeniesieni zgłaszali brak odpowiedzi na 1 lek przeciwdepresyjny, gdy włączali się do 4-tygodniowego badania III fazy. Brak odpowiedzi na drugi lek przeciwdepresyjny wykazano podczas 4-tygodniowego okresu badań przesiewowych

SUSTAIN-2 (Wajs 2020)					
Choroba psychiczna w wywiadzie rodzinnym, n (%)	Zaburzenia lękowe	61 (7,6)			
	Zaburzenie dwubiegunowe	35 (4,4)			
	Schizofrenia	38 (4,7)			
Dane demograficzne w zależności od schematu stosowania ESK (Nijs 2020)					
Parametr		QW ³²	Przejsie z QW na EOW ³³	Na przemian QW i EOW	Ogółem ³⁴
Liczba chorych		138	221	221	580
Mężczyźni, n (%)		57 (41,3)	76 (34,4)	79 (35,7)	212 (36,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]		51,6 (13,56)	51,2 (12,44)	49,7 (14,03)	50,7 (13,33)
Rasa, n (%)	Biała	117 (84,8)	195 (88,2)	185 (83,7)	497 (85,7)
	Azjatycka	16 (11,6)	20 (9,0)**	19 (8,6)	55 (9,5)
	Czarna/Afroamerykanie	2 (1,4)	3 (1,4)	8 (3,6)	13 (2,2)
	Inna	0 (0,0)	1 (0,5)	6 (2,7)	7 (1,2)
	Mieszana	3 (2,2)	1 (0,5)	2 (0,9)	6 (1,0)
	Nie zgłoszono	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,3)
Grupa etniczna, n (%)	Inna niż Hiszpanie/Latynosi	111 (80,4)	151 (68,3)	183 (82,8)	445 (76,7)
	Hiszpanie/Latynosi	26 (18,8)	68 (30,8)	36 (16,3)	130 (22,4)
	Nie zgłoszono/nieznana	1 (0,7)	2 (0,9)	2 (0,9)	5 (0,9)
Region, n (%)	Europa	43 (31,2)	88 (39,8)	79 (35,7)	210 (36,2)
	Ameryka Północna	25 (18,1)	23 (10,4)	47 (21,3)	95 (16,4)
	Inny	70 (50,7)	110 (49,8)	95 (43,0)	275 (47,4)
BMI na początku badania, średnia (SD) [kg/m ²]		28,4 (5,72)	27,7 (5,46)	28,2 (6,20)	28,0 (5,81)
Stosowane leki przeciwdepresyjne, n (%)	Duloksetyna	47 (34,1)	72 (32,6)	69 (31,2)	188 (32,4)
	Escitalopram	37 (26,8)	71 (32,1)	61 (27,6)	169 (29,1)
	Sertralina	24 (17,4)	32 (14,5)	40 (18,1)	96 (16,6)
	Wenlafaksyna XR	30 (21,7)	46 (20,8)	51 (23,1)	127 (21,9)
Wynik w skali MADRS, średnia (SD)		31,9 (5,15)	30,3 (4,80)	31,1 (5,12)	31,0 (5,04)
Wynik CGIS, średnia (SD)		4,9 (0,71)	4,7 (0,78)	4,8 (0,78)	4,8 (0,77)
Wynik PHQ-9, średnia (SD)		18,5 (4,89)	16,6 (4,74)	17,2 (5,11)	17,3 (4,96)
Myśli samobójcze w czasie ostatnich 6 miesięcy ³⁵ , n (%)		33 (23,9)	41 (18,6)	71 (32,1)	145 (25,0)

³² ang. *once weekly* – co tydzień

³³ ang. *every other week* – co dwa tygodnie

³⁴ Z analizy wykluczono 23 respondentów z badania TRANSFORM-3

³⁵ Aktywne myśli lub zachowania samobójcze były kryterium wykluczającym z udziału w badaniu

SUSTAIN-2 (Wajs 2020)					
Wiek w momencie rozpoznania MDD, średnia (SD) [lata]		35,8 (14,24)	34,9 (12,64)	33,7 (12,33)	34,7 (12,93)
Czas trwania aktualnego epizodu, mediana (zakres) [tygodnie]		60 (6; 1 872)	52 (6; 2 184)	78 (10; 1 196)	63,5 (6; 2 184)
Liczba wcześniejszych epizodów MDD, z aktualnym włącznie, n (%)	1	18 (13,0)	26 (11,8)	32 (14,5)	76 (13,1)
	2-5	87 (63,0)	161 (72,9)	140 (63,3)	388 (66,9)
	6-10	23 (16,7)	27 (12,2)	42 (19,0)	92 (15,9)
	>11	10 (7,2)	7 (3,2)	7 (3,2)	24 (4,1)
Zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie rodzinnym, n (%)	Tak	2 (1,4)	7 (3,2)	6 (2,7)	15 (2,6)
	Nie	136 (98,6)	214 (96,8)	215 (97,3)	565 (97,4)
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: chorzy samodzielnie aplikowali esketaminę w postaci aerozolu do nosa (roztwór 200 µl (14 mg esketaminy/100 µl aerozolu)) dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie w zmiennym schemacie dawkowania, zaczynając od 28 mg (≥65 lat) lub 56 mg (<65 r.ż.) pod nadzorem lekarza. Dopuszczalne było dostosowanie kolejnych dawek (<65 r.ż.: 56 lub 84 mg; ≥65 r.ż.: 28, 56 lub 84 mg) na podstawie skuteczności i tolerancji zgodnie z oceną kliniczną badacza.</p> <p>Chorzy włączeni do badania bezpośrednio rozpoczynali terapię ESK w skojarzeniu z nowym lekiem przeciwdepresyjnym, a chorzy przeniesieni, bez odpowiedzi na leczenie, kontynuowali przyjmowanie leku przeciwdepresyjnego, stosowanego w badaniu krótkoterminowym (duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu).</p> <p>W tygodniach 5-8, chorym odpowiadającym na leczenie z fazy indukcyjnej podawano esketaminę raz w tygodniu w tej samej dawce i kontynuowano podawanie leku przeciwdepresyjnego. Chorzy z odpowiedzią na leczenie przeniesieni z badania TRD3005 rozpoczęli elastyczny schemat dawkowania w dawce 28 mg (tydzień 5) z możliwym zwiększeniem dawki (56 mg lub 84 mg) do 8 tygodnia i kontynuowali terapię lekiem przeciwdepresyjnym rozpoczętym w badaniu krótkoterminowym. Następnie częstotliwość dawkowania esketaminy była sterowana przez algorytm; schematy leczenia były albo cotygodniowe (jeśli całkowity wynik MADRS wynosił >12), albo co drugi tydzień (jeśli całkowity wynik MADRS wynosił ≤12), z ponowną oceną w odstępach 4-tygodniowych;</p> <p>Interwencja kontrolna: n/d;</p> <p>Leczenie wspomagające: stosowanie benzodiazepiny było zabronione przez 12 godzin przed podaniem esketaminy i stosowanie w dawkach <równowartości 6 mg/dobę lorazepamu było dozwolone. Dozwolone leki obejmowały: leki doraźne na lęk lub pobudzenie (np. midazolam lub krótko działająca benzodiazepina) i nudności (ondansetron, metoklopramid lub dimenhidrynat). Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi (innymi niż określony lek przeciwdepresyjny rozpoczęty w fazie indukcji), lekami przeciwpsychotycznymi i innymi lekami psychotropowymi było zabronione z nielicznymi wyjątkami, jak określono w protokole badania. Stosowane doustnie leki przeciwdepresyjne obejmowały duloksetynę, escitalopram, sertralinę i wenlafaksynę o przedłużonym uwalnianiu (XR).</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS; • odpowiedź (≥50% zmniejszenie całkowitego wyniku w punktacji MADRS) i remisja kliniczna (łączny wynik w punktacji MADRS ≤12 i ≤10); • zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS); • zmiana wyniku w Kwestionariuszu Zdrowia Chorego (PHQ-9); • zmiana wyniku w Kwestionariuszu Lęku Uogólnionego (GAD-7); • zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia (EQ 5D-5L). 					

*w publikacji podano 26,9%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w publikacji podano 9,1%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 91.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania pierwotne			
ab. konf. Alphas 2016	punkty końcowe	Ocena zmian czynników związanych z myślami samobójczymi za pomocą narzędzia do oceny myśli i zachowań samobójczych (SIBAT), które nie były przedmiotem niniejszej analizy	Alphas L., Canuso C., Williamson D., <i>Evaluating Changes in Factors Associated With Suicidal Thinking Using the Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT)</i> , ACNP 55th Annual Meeting, 2016
ab. konf. Canuso 2015	punkty końcowe	Wyniki badania II fazy dotyczące donosowego stosowania esketaminy, w którym oceniano bezpośrednie ryzyko samobójstwa, które nie było przedmiotem niniejszej analizy	Canuso C., Singh J., Fedgchin M., i in., <i>A Novel Study Design to Evaluate the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Subjects Assessed to Be at Imminent Risk for Suicide</i> , ACNP 54th Annual Meeting, 2015
ab. konf. Citrome 2020	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Citrome L., DiBernardo A., Singh J., <i>Esketamine Nasal Spray for Management of Treatment-Resistant Depression: Number Needed to Treat, Number Needed to Harm, Likelihood to be Helped/Harmed</i> , Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 2021
ab. konf. Daly 2015	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Daly E., Singh J., Fedgchin M., i in., <i>Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression, a Dose Response Study – Double Blind and Open Label Extension Data</i> , ACNP 54th Annual Meeting, 2015
ab. konf. Daly 2016	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Daly E.J., Singh J., <i>Intranasal Esketamine in Treatment Resistant Depression - A Double-blind, Randomized, Efficacy and Dose Response Study</i> , Biological Psychiatry May 1, 79:1S-438S, 2016
ab. konf. Doherty 2019	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Doherty T., Wajs E., Funck-Brentano C., i in., <i>Cardiac safety of esketamine nasal spray in treatment-resistant depression: Results from the clinical development program</i> , Abstracts, S23, 2019
ab. konf. Morrison 2019	punkty końcowe	analiza 5 badań, ocena funkcji poznawczych	Morrison R., Singh J., Daly E., i in., <i>Effect of esketamine nasal spray on cognition in patients with treatment-resistant depression: results from five phase-3 studies</i> , Abstracts, S47, 2019
ab. konf. Turkoz 2018	metodyka	analiza związku między skalą Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) a SDS i PHQ-9 u	Turkoz I., Chow W., Alphas L., i in., <i>Interpretation of chance in patient-reported outcomes in treatment-resistant depression</i> , VALUE IN HEALTH 21, S1–S268, 2018

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		chorych z TRD, co może zapewnić wgląd w interpretację efektu leczenia	
ASPIRE-1 (Fu 2020)	populacja	Esketamina w aerozolu do nosa stosowana w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresji u dorosłych chorych z dużym zaburzeniem depresyjnym o bezpośrednim ryzyku popełnienia samobójstwa.	Fu D.-J., Ionescu D.F., Li X., i in., <i>Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I)</i> , J Clin Psychiatry 81:3, 2020
ASPIRE-2 (Ionescu 2020)	populacja	Esketamina w aerozolu do nosa stosowana w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresji u dorosłych chorych z dużym zaburzeniem depresyjnym o bezpośrednim ryzyku popełnienia samobójstwa.	Ionescu D.F., Fu D.-J., Qiu X., i in., <i>Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II)</i> , International Journal of Neuropsychopharmacology, 24(1): 22–31, 2021
ASPIRE-1 (ab. konf. Fu 2019)	populacja	Esketamina w aerozolu do nosa stosowana w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresji u dorosłych chorych z dużym zaburzeniem depresyjnym o bezpośrednim ryzyku popełnienia samobójstwa.	Fu D.J., Canuso C.M., Ionescu D.F., i in., <i>Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients at imminent risk for suicide: aspire-1 study</i> , Abstracts, S231, 2019
ASPIRE-1 i ASPIRE-2 (ab. konf. Canuso 2019)	populacja	Esketamina w aerozolu do nosa stosowana w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresji u dorosłych chorych z dużym zaburzeniem depresyjnym o bezpośrednim ryzyku popełnienia samobójstwa.	Canuso C., Fu D.J., Ionescu D.F., i in., <i>Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Adult Patients With Major Depressive Disorder at Imminent Risk for Suicide: Results From the Phase 3 Program</i> , Neuropsychopharmacology, 44:385 – 538, 2019
ASPIRE-1 i ASPIRE-2 (ab. konf. Nash 2019)	populacja	Esketamina w aerozolu do nosa stosowana w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresji u dorosłych chorych z dużym zaburzeniem depresyjnym o bezpośrednim ryzyku popełnienia samobójstwa.	Nash A., Turkoz I., Fu D.J., i in., <i>Major Depressive Disorder in Adult Patients at Imminent Risk for Suicide: A Post-Hoc Analysis of North American Subjects</i> , Neuropsychopharmacology, 44:78 – 229, 2019
ASPIRE-1 i ASPIRE-2 (ab. konf. Nash 2020)	populacja	Esketamina w aerozolu do nosa stosowana w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresji u dorosłych chorych z dużym zaburzeniem depresyjnym o bezpośrednim ryzyku popełnienia samobójstwa.	Nash A.I., Turkoz I., Fu D.J., i in., <i>Effect of Esketamine Nasal Spray on Depressive Symptoms in Adults With Severe Major Depressive Disorder: A Post Hoc Analysis of the ASPIRE I and ASPIRE II Studies</i> , Neuropsychopharmacology, 45:278 – 382, 2020
ASPIRE-2 (ab. konf. Ionescu 2019)	populacja	Esketamina w aerozolu do nosa stosowana w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresji u	Ionescu D.F., Canuso C.M., Fu D.J., i in., <i>Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		dorostych chorych z dużym zaburzeniem depresyjnym o bezpośrednim ryzyku popełnienia samobójstwa.	<i>patients at imminent risk for suicide: ASPIRE-2 study</i> , Abstracts, S415, 2019
Canuso 2017	populacja	Esketamina w aerozolu do nosa stosowana w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresji u dorosłych chorych z dużym zaburzeniem depresyjnym o bezpośrednim ryzyku popełnienia samobójstwa.	Canuso C., Singh J., Fedgchin M. i in. <i>PERSEVERE: A Study of Esketamine for the Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, including Suicidal Ideation, in Subjects Assessed to Be at Imminent Risk for Suicide</i> . <i>Biological Psychiatry</i> , 81(10), S31, 2017
Canuso 2018	populacja	Esketamina w aerozolu do nosa stosowana w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresji u dorosłych chorych z dużym zaburzeniem depresyjnym o bezpośrednim ryzyku popełnienia samobójstwa.	Canuso C.M., Singh J.B., Fedgchin M., i in., <i>Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study</i> , <i>ajp.psychiatryonline.org</i> , 2018
Citrome 2020	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Citromea L., DiBernardo A., Singh J., <i>Appraising esketamine nasal spray for the management of treatment-resistant depression in adults: Number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed</i> , <i>Journal of Affective Disorders</i> , 271, 228-238, 2020
Doherty 2020	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Doherty T., Wajs E., Melkote R. i in. <i>Cardiac safety of esketamine nasal spray in treatment-resistant depression: results from the clinical development program</i> . <i>CNS drugs</i> , 34(3), 299-310, 2020
Fairchild 2020	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Fairchild A. O., Katz E. G., Reed, S. D. i in., <i>Patient preferences for ketamine-based antidepressant treatments in treatment-resistant depression: Results from a clinical trial and panel</i> . <i>Neurology, Psychiatry and Brain Research</i> , 37, 67-78, 2020
Katz 2020	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Katz E. G., Hough D., Doherty T., Lane, R., Singh, J., & Levitan, B. (2021). <i>Benefit–Risk Assessment of Esketamine Nasal Spray vs. Placebo in Treatment-Resistant Depression</i> . <i>Clinical Pharmacology & Therapeutics</i> , 109(2), 536-546.
PeRSEVERe (ab. konf. Canuso 2016)	punkty końcowe	Wyniki badania II fazy dotyczące donosowego stosowania esketaminy, w którym oceniano bezpośrednie ryzyko samobójstwa, które nie było przedmiotem niniejszej analizy	Canuso C., Singh J.B., Fedgchin M., <i>Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Patients Assessed to be at Imminent Risk for Suicide: A Proof of Concept Study</i> , ACNP 55th Annual Meeting, 2016
Saad 2020	metodyka	Ocena skutków funkcjonalnego polimorfizmu pojedynczego nukleotydu rs1799971	Saad Z., Hibar D., Fedgchin M., i in., <i>Effects of Mu-Opiate Receptor Gene Polymorphism rs1799971 (A118G) on the Antidepressant and Dissociation Responses in Esketamine</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		(A118G) OPRM1 u chorych włączonych do badań TRANSFORM-1 i TRANSFORM-2	<i>Nasal Spray Clinical Trials</i> , International Journal of Neuropsychopharmacology, 23(9): 549–558, 2020
Soledad Cepeda 2021	metodyka	Retrospektywna analiza danych z baz IBM MarketScan® Commercial Database (CCA) and MarketScan® Multi-State Medicaid Database (MDCD).	Soledad Cepeda M., Kern D.M., Canuso C.M., <i>At baseline patients treated with esketamine have higher burden of disease than other patients with treatment resistant depression: Learnings from a population based study</i> , Depression and Anxiety., 1–7, 2021
STRIVE (Starr 2020)	punkty końcowe	Ocena efektów leczenia ESK na podstawie wywiadów dotyczących zdrowia emocjonalnego, codziennego funkcjonowania i funkcjonowania społecznego	Starra H.L., Abella J., Larish A., i in., <i>Self-reported review of the value of esketamine in patients with treatment-resistant depression: Understanding the patient experience in the STRIVE Study</i> , Psychiatry Research, 293, 113376, 2020
SUSTAIN-1 (ab. konf. Daly 2019)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Daly E.J., Trivedi M., Janik A., i in., <i>Esketamine nasal spray combined with an oral antidepressant for relapse prevention in treatment-resistant depression: results of a double-blind, randomized withdrawal, multicenter study (sustain-1)</i> , Abstracts, S92, 2019
SUSTAIN-2 (ab. konf. Aluisio 2020)	punkty końcowe	ocena potencjalnych objawów odstawienia z wykorzystaniem PWC-20 u chorych, którzy zaprzestali długotrwałego, przerywanego stosowania	Aluisio L., Yieh L., Wajs E., i in., <i>Withdrawal Symptom Assessment in an Esketamine Safety Study in Patients with Treatment-resistant Depression</i> , Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 2020
SUSTAIN-2 (ab. konf. Nijs 2019)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Nijs M., Wajs E., Aluisio L., i in., <i>Managing esketamine treatment frequency toward successful outcomes: Analysis of phase 3 data</i> , Abstracts, S43, 2019
SUSTAIN-2 (ab. konf. Wajs 2019)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Wajs E., Leah A., Morrison R., <i>Long-term safety of esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: SUSTAIN-2 phase 3 study</i> , Abstracts, S44, 2019
SUSTAIN-2 (Nijs 2020)	metodyka	Badanie dotyczyło zmian częstotliwości dawkowania w czasie	Nijs M., Wajs E., Aluisio L. i in., <i>Managing Esketamine Treatment Frequency Toward Successful Outcomes: Analysis of Phase 3 Data</i> , Int J Neuropsychopharmacol. 2020; 23(7):426-433
SYNAPSE (ab. konf. Nash 2017)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Nash A., Shawi M., Singh J.B., i in., <i>Improvement in Disease Severity in Patients With Treatment Resistant Depression Following Treatment With Intranasal Esketamine</i> , ACNP 56th Annual Meeting, 2017
SYNAPSE (ab. konf. Nash 2018)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Nash A., Shawi M., Singh J., i in., <i>Improvement in Disease Severity in Patients With Treatment-Resistant Depression</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>Following Treatment With Intranasal Esketamine</i> , Cambridge Core, 2018
SYNAPSE (Daly 2018)	interwencja	ESketamina bez skojarzenia z AD	Daly E.J., Singh J.B., Fedgchin M., i in., <i>Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression A Randomized Clinical Trial</i> , JAMA Psychiatry., 75(2):139-148, 2018
TRANSFORM-1 i TRANSFORM-2 (ab. konf. Hudgens 2020)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Hudgens S., Floden L., Blacowicz M., i in., <i>Determining Meaningful Change in Depression Symptoms Assessed with PHQ-9 and SDS in Treatment-resistant Depression Trials of Esketamine Nasal Spray</i> , 2020
TRANSFORM-1 i TRANSFORM-2 (Hudgens 2020)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Hudgens S., Floden L., Blackowicz M., i in., <i>Meaningful Change in Depression Symptoms Assessed with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) Among Patients with Treatment Resistant Depression in Two, Randomized, Double-blind, Active controlled Trials of Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant</i> , Journal of Affective Disorders, 281, 767-775, 2020
TRANSFORM-2 (ab. konf. Borentain 2019)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Borentain S., Gogate J., Turkoz I., i in., <i>Factor analysis of the MADRS over the course of treatment in patients with treatment-resistant depression</i> , Abstracts, S45, 2019
TRANSFORM-2 (ab. konf. Fedgchin 2019)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Fedgchin M., Trivedi M., Daly E.J., <i>Randomized, Double-Blind Study of Fixed-Dose Intranasal Esketamine Plus Oral Antidepressant vs. Active Control in Treatment-Resistant Depression</i> , Journal of Affective Disorders 254, 127–157, 2019
TRANSFORM-2 (ab. konf. Floden 2020)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Floden L., Hudgens S., Jamieson C., <i>Evaluation of Individual Items on the PHQ-9 and SDS in Patients with Treatment-Resistant Depression Treated with Esketamine Nasal Spray</i> , 2020
TRANSFORM-2 (ab. konf. Jamieson 2020a)	metodyka	Brak wiarygodnych informacji dotyczących analizowanych punktów końcowych	Jamieson C., Li N., Daly E. i in., 118 Use of Patient Health Questionnaire to Predict Relapses in Patients with Treatment-resistant Depression Treated With Esketamine Oral Antidepressant. CNS Spectrums 2020, 25(2), 276-277
TRANSFORM-2 (ab. konf. Jamieson 2020b)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Jamieson C., Popova V., Daly E., i in., <i>Assessment of Health-Related Quality of Life and Health Status in Patients with Treatment-resistant Depression</i> , 2020
TRANSFORM-2 (ab. konf. Morrens 2020)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Morrens J., Mathews M., Popova V., i in., <i>Use of clinicalmgloba impressions-severity (CGI-S) to assess response to nateidepressant treatment in patients with</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>treatment-resistant depression, VALUE IN HEALTH, 2020</i>
TRANSFORM-3 (ab. konf. Ochs-Ross 2018)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Ochs-Ross R., Daly E.J., Zhang Y., i in., <i>Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment Resistant Depression</i> , Biological Psychiatry, 83:S129-S455, 2018
TRANSFORM-3 (ab. konf. Ochs-Ross 2019a)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Ochs-Ross R., Daly E.J., Zhang Y., i in., <i>Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment Resistant Depression</i> , Am J Geriatr Psychiatry 27:3S, 2019
TRANSFORM-3 (ab. konf. Ochs-Ross 2019b)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Ochs-Ross R., Daly E.J., Zhang Y., i in., <i>Post-hoc analyses of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression</i> , Am J Geriatr Psychiatry 27:3S, 2019
TRANSFORM-3 (ab. konf. Ochs-Ross 2019c)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Ochs-Ross R., Daly E., Zhang Y., i in., <i>Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression</i> , Abstracts, S355, 2019
TRANSFORM-3 (Lavretsky 2019)	metodyka	komentarz do badania TRANSFORM-3	Lavretsky H., Roose S.P., <i>The Efficacy and Safety of Esketamine for the Treatment Resistant Depression in Older Adults: Comments on TRANSFORM-3 Trial Results</i> , Am J Geriatric Psychiatry, 28:2, 142-144, 2020
van de Loo 2017	populacja	Do badania włączane były jedynie osoby zdrowe	van de Loo A.J.A.E., Bervoets A.C., Mooren L., i in., <i>The effects of intranasal esketamine (84 mg) and oral mirtazapine (30 mg) on on-road driving performance: a double-blind, placebo-controlled study</i> , Psychopharmacology, 234:3175–3183, 2017
Badania wtórne			
ab. konf. Andreassen 2018	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Andreassen O.A., <i>Nasal administration of Esketamine - a promising new antidepressant</i> , Acta Neuropsychiatrica, Volume 30, Supplement 1:1-23, 2018
ab. konf. Diekamp 2020	populacja	Esketamina w aerozolu do nosa stosowana w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresji u dorosłych chorych z dużym zaburzeniem depresyjnym o bezpośrednim ryzyku popełnienia samobójstwa, które nie było przedmiotem niniejszej analizy.	Diekamp B., Borentain S., Fu D.J., i in., <i>Effect of benzodiazepines on esketamine nasal spray for treating patients with major depressive disorder with active suicidal ideation and intent</i> , Abstracts, P.743, 2020
ab. konf. Prommer 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Prommer E., McPherson M.L., Walker K.A., Webb J.A., <i>All in the Family: What the</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>Palliative Care Specialist Should Know About Esketamine (FR439)</i> , Vol. 59 No. 2, 2020
Bahji 2021corre	metodyka	Errata do badania Bahji 2021	Bahjia A., Vazqueza G.H., Zarate Jr C.A., <i>Erratum to "Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis" [Journal of Affective Disorders 278C (2021) 542–555]</i> , Journal of Affective Disorders 281, 1001-1001, 2021
Bahr 2019	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Bahr R., Lopez A., Rey J.A., <i>Intranasal Esketamine (Spravato™) for Use in Treatment-Resistant Depression In Conjunction With an Oral Antidepressant</i> , P&T, 44, 6, 2019
Behlke 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Behlke L.M., Eric J. Lenze E.J., Carney R.M., <i>The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases</i> , CNS Drugs, 34:1133–1147, 2020
Bozymski 2019	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Bozymski K.M., Crouse E.L., Titus-Lay E.N., i in., <i>Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression</i> , Annals of Pharmacotherapy, 1–10, 2019
Chaplin 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Chaplin S., <i>Esketamine nasal spray for treatment-resistant depression</i> , Prescriber, 2020
Gastaldon 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Gastaldon C., Raschic E., Kane J.M., i in., <i>Post-Marketing Safety Concerns with Esketamine: A Disproportionality Analysis of Spontaneous Reports Submitted to the FDA Adverse Event Reporting System</i> , Psychother Psychosom, 90:41–48, 2020
Gill 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Gill H., Gill B., Rodrigues N.B., i in., <i>The Effects of Ketamine on Cognition in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Priority Avenues for Future Research</i> , Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 120, 78-85, 2020
González-Pinto 2020	metodyka	Publikacja w języku hiszpańskim	González-Pinto A., <i>Esketamina intranasal: un nuevo abordaje para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento</i> , Psiquiatr Biol. 27(1):9-15, 2020
Gupta 2021	interwencja	publikacja dotycząca ketaminy	Gupta A., Dhar R., Patadia P., i in., <i>A systematic review of ketamine for the treatment of depression among older adults</i> , International Psychogeriatrics, 33:2, 179–191, 2021
Henter 2018	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Henter I.D., Teixeira de Sousa R., Zarate Jr C.A., <i>Glutamatergic Modulators in Depression</i> , Harv Rev Psychiatry, 26(6): 307–319, 2018
Horowitz 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Horowitz M.A., Moncrieff J., <i>Are we repeating mistakes of the past? A review of</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>the evidence for esketamine</i> , The British Journal of Psychiatry, 12:26:52, 2020
Jauhar 2019	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Jauhar S., Morrison P., <i>Esketamine for treatment resistant depression</i> , BMJ, 366:l5572, 2019
Jelen 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Jelen L.A., Young A.H., Stone J.M., <i>Ketamine: A tale of two enantiomers</i> , Journal of Psychopharmacology, 1–15, 2020
Kameg 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kameg B.N., Kameg K.M., <i>Treatment-resistant depression: An overview for psychiatric advanced practice nurses</i> , Perspect Psychiatr Care., 1–6, 2020
Kaur 2019	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kaur U., Kumar Pathak B., Singh A., Chakrabarti S.S., <i>Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression</i> , European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2019
Khorassani 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Khorassani F., Talreja O., <i>Intranasal esketamine: A novel drug for treatment-resistant depression</i> , Am J Health-Syst Pharm., 77:1382-1388, 2020
Kryst 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kryst J., Kawalec P., Pilc A., <i>Efficacy and safety of intranasal esketamine for the treatment of major depressive disorder</i> , Expert Opinion on Pharmacotherapy, 21:1, 9-20, 2020
Molero 2018	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Molero P., Ramos-Quiroga J.A., Martin-Santos R., i in., <i>Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review</i> , CNS Drugs, 32:411–420, 2018
Pochwat 2019	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Pochwat B., Nowak G., Szewczyk B., <i>An update on NMDA antagonists in depression</i> , 1744-8360, 2019
Preskorn 2019	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Preskorn S.H., <i>Drug Development in Psychiatry: The Long and Winding Road from Chance Discovery to Rational Development</i> , Handbook of Experimental Pharmacology 250, 2019
Ruberto 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Ruberto V.L., Jha M.K., Murrrough J.W., <i>Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression</i> , Pharmaceuticals, 13, 116, 2020
Salahudeen 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Salahudeen M.S., Wright C.M., Peterson G.M., <i>Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review</i> , Ther Adv Drug Saf, Vol. 11: 71–93, 2020
Sanders 2021	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Sanders B., Brula A.Q., <i>Intranasal esketamine: From origins to future implications in treatment-resistant</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>depression</i> , Journal of Psychiatric Research, 137, 29-35, 2021
Sartorius 2021	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Sartorius A., Beuschlein J., Remennik D., i in., <i>Empirical ratio of the combined use of S-ketamine and propofol in electroconvulsive therapy and its impact on seizure quality</i> , European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 271:457–463, 2021
Sholto 2020	metodyka	List do edytora	Sholto D., <i>Letter to the Editor: Response to a recently published systematic review on intranasal esketamine for major depressive disorder</i> , Journal of Affective Disorders 273, 16-17, 2020
Siegel 2021	populacja	Przegląd dotyczący chorych na depresję z myślami samobójczymi	Siegel A.N., Di Vincenzo J.D., Brietzke E., i in., <i>Antisuicidal and antidepressant effects of ketamine and esketamine in patients with baseline suicidality: A systematic review</i> , Journal of Psychiatric Research, 137, 426-436, 2021
Singh 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Singha J.B., Fedgchinb M., Dalyc E.J., Drevets W.C., <i>Relapse prevention in treatment-resistant major depressive disorder with rapid-acting antidepressants</i> , Advances in Pharmacology, Volume 89, 2020
Souza-Marques 2021	metodyka	List do edytora	Souza-Marquesa B., Melloa R.P., Jesus-Nunes A.P., i in., <i>Letter to the editor-Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis</i> , Journal of Affective Disorders, 283, 265-266, 2021
Swainson 2019	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Swainson J., Thomas R.K., Archer S., i in., <i>Esketamine for treatment resistant depression</i> , T&F, 1744-8360, 2019
Swainson 2021	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Swainson J., McGirr A., Blier P., i in., <i>The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder</i> , The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue Canadienne de Psychiatrie, 1-13, 2021
Turkoz 2021	metodyka	Zebrane wyniki z badań TRANSFORM-1 i TRANSFORM-2	Turkoz I., Alphs L., Singh J., i in., <i>Clinically meaningful changes on depressive symptom measures and patient-reported outcomes in patients with treatment-resistant depression</i> , Acta Psychiatr Scand., 00:1–11, 2021
Vieira 2020	metodyka	List do edytora	Vieira F., Correia-Melo F.S., Santos-Lima C., i in., <i>Letter to the editor-Ketamine and Esketamine augmentation for suicidal ideation: A randomized, double-blinded</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>clinical trial</i> , General Hospital Psychiatry, 68, 97-99, 2020
Witt 2020	populacja	Przegląd dotyczący chorych na depresję z myślami samobójczymi	Witt K., Potts J., Hubers A., i in., <i>Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials</i> , Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, Vol. 54(1) 29–45, 2020
Xie 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Xie Y., Dou Y., Tang Y., <i>Intranasal delivery of rapid-onset antidepressants: a new trend of treating major depressive disorder</i> , J. Chin. Pharm. Sci., 29 (8), 515–527, 2020
Zavorotnyy 2017	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Zavorotnyy M., Kluge I., Ahrens K., i in., <i>S-ketamine compared to etomidate during electroconvulsive therapy in major depression</i> , Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 267:803–813, 2017
Zhang 2018	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Zhang K., Hashimoto K., <i>An update on ketamine and its two enantiomers as rapid-acting antidepressants</i> , Expert Review of Neurotherapeutics, 19:1, 83-92, 2018

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 92.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 93.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 94.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		

Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 95.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 96.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNE			
<i>Uwaga:</i> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	* (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		

Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 97.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
	a) tak	*	

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 98.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 99.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 102.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak: 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak: 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak: 3.11, 3.12, 3.13, 3.14
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak: 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak: 7.2, 7.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak: 3.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak: 7.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak: 7.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak: 7.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak: 7.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak: 7.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak: 3.6.2.1

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak: 7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak: 7.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak: 3.11, 3.12, 3.13, 3.14
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak: 3.16

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	24
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	37
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>SUSTAIN-1</i> , <i>SUSTAIN-2</i> , <i>TRANSFORM-1</i> , <i>TRANSFORM-2</i> i <i>TRANSFORM-3</i>	44
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>TRANSFORM-2</i> i <i>TRANSFORM-3</i> wg zaleceń Cochrane.....	59
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>TRANSFORM-1</i> i <i>SUSTAIN-1</i> wg zaleceń Cochrane	61
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych.....	64
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	66
Tabela 8. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS względem wartości wyjściowych.....	72
Tabela 9. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS w czasie względem wartości wyjściowych.....	74
Tabela 10. Częstość występowania utrzymującej się odpowiedzi klinicznej u chorych przyjmujących ESK + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD.....	75
Tabela 11. Zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS).....	76
Tabela 12. Zmiana wyniku w kwestionariuszu PHQ-9	76
Tabela 13. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej i remisji u chorych przyjmujących ESK + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD.....	77
Tabela 14. Zmiana wyniku w kwestionariuszu GAD-7	78
Tabela 15. Zmiana wyniku w skali CGI-S*	78

Tabela 16. Zmiana wyniku w skali EQ 5D-5L	79
Tabela 17. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS względem wartości wyjściowych.....	82
Tabela 18. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS w czasie względem wartości wyjściowych.....	84
Tabela 19. Zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS).....	86
Tabela 20. Zmiana wyniku w kwestionariuszu PHQ-9	86
Tabela 21. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej i remisji u chorych przyjmujących ESK + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD.....	87
Tabela 22. Zmiana wyniku w skali CGI-S	87
Tabela 23. Częstość poprawy CGI-S na podstawie stopnia niepełnosprawności funkcjonalnej ^{##}	88
Tabela 24. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS względem wartości wyjściowych.....	91
Tabela 25. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS względem wartości wyjściowych.....	92
Tabela 26. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS w czasie względem wartości wyjściowych.....	95
Tabela 27. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS w czasie względem wartości wyjściowych.....	95
Tabela 28. Częstość występowania utrzymującej się odpowiedzi klinicznej u chorych przyjmujących ESK 56 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD	96
Tabela 29. Częstość występowania utrzymującej się odpowiedzi klinicznej u chorych przyjmujących ESK 84 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD	96

Tabela 30. Zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS) u chorych przyjmujących ESK 56 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD	97
Tabela 31. Zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS) u chorych przyjmujących ESK 84 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD	97
Tabela 32. Zmiana wyniku w kwestionariuszu PHQ-9 u chorych przyjmujących ESK 56 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD	98
Tabela 33. Zmiana wyniku w kwestionariuszu PHQ-9 u chorych przyjmujących ESK 84 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD	98
Tabela 34. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej i remisji u chorych przyjmujących ESK 56 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD	99
Tabela 35. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej i remisji u chorych przyjmujących ESK 84 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD	99
Tabela 36. Zmiana wyniku w kwestionariuszu GAD-7 u chorych przyjmujących ESK 56 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD	100
Tabela 37. Zmiana wyniku w kwestionariuszu GAD-7 u chorych przyjmujących ESK 84 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD	100
Tabela 38. Zmiana wyniku w skali CGI-S u chorych przyjmujących ESK 56 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD	101
Tabela 39. Zmiana wyniku w skali CGI-S u chorych przyjmujących ESK 84 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD	101
Tabela 40. Zmiana wyniku w skali EQ-5D-5L u chorych przyjmujących ESK 56 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD	101
Tabela 41. Zmiana wyniku w skali EQ-5D-5L u chorych przyjmujących ESK 84 mg + AD względem chorych przyjmujących PLC + AD	102

Tabela 42. Zmiana całkowitego wyniku MADRS dla połączonych dawek esketaminy	102
Tabela 43. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS dla połączonych dawek ESK (chorzy poddani analizie okresowej oraz chorzy włączeni do badania po przeprowadzeniu analizy okresowej)	103
Tabela 44. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS dla połączonych dawek ESK (chorzy poddani analizie okresowej oraz chorzy włączeni do badania po przeprowadzeniu analizy okresowej)	104
Tabela 45. Częstość występowania nawrotów choroby podczas fazy podtrzymania dawki	107
Tabela 46. Czas do wystąpienia nawrotów choroby podczas fazy podtrzymania dawki.....	108
Tabela 47. Zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS).....	109
Tabela 48. Zmiana wyniku w kwestionariuszu GAD-7	110
Tabela 49. Częstość wystąpienia poprawy wyniku w skali CGI-S.....	110
Tabela 50. Zmiana wyniku w skali EQ-5D-5L	111
Tabela 51. Zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS względem wartości wyjściowych.....	113
Tabela 52. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej i remisji.....	113
Tabela 53. Zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS).....	114
Tabela 54. Zmiana wyniku w kwestionariuszu PHQ-9	115
Tabela 55. Zmiana wyniku w kwestionariuszu GAD-7	115
Tabela 56. Zmiana wyniku w skali EQ-5D-5L	116
Tabela 57. Częstość występowania zgonów w grupie stosującej	117
Tabela 58. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	118
Tabela 59. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia	118

Tabela 60. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	120
Tabela 61. Częstość występowania zgonów w grupie stosującej ESK 56 mg + AD względem grupy stosującej PLC + AD	122
Tabela 62. Częstość występowania zgonów w grupie stosującej ESK 84 mg + AD względem grupy stosującej PLC + AD	122
Tabela 63. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ESK 56 mg + AD względem grupy stosującej PLC + AD	123
Tabela 64. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ESK 84 mg + AD względem grupy stosującej PLC + AD	123
Tabela 65. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ESK 56 mg + AD względem grupy stosującej PLC + AD	124
Tabela 66. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ESK 84 mg + AD względem grupy stosującej PLC + AD	124
Tabela 67. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ESK 56 mg + AD vs PLC + AD	125
Tabela 68. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ESK 84 mg + AD vs PLC + AD	128
Tabela 69. Częstość występowania zgonów	131
Tabela 70. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	132
Tabela 71. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia.....	132
Tabela 72. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	134
Tabela 73. Częstość występowania zgonów w grupie stosującej	137
Tabela 74. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	138

Tabela 75. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia	139
Tabela 76. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	140
Tabela 77. Częstość występowania zgonów	144
Tabela 78. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	145
Tabela 79. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do zaprzestania stosowania aerozolu do nosa	146
Tabela 80. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do zaprzestania stosowania doustnego leku antydepresyjnego	150
Tabela 81. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	150
Tabela 82. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Spravato®	162
Tabela 83. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych esketaminą	171
Tabela 84. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych esketaminą	172
Tabela 85 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla esketaminy w populacji docelowej	192
Tabela 86. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	197
Tabela 87. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	197
Tabela 88. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	198

Tabela 89. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	199
Tabela 90. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	206
Tabela 91. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	249
Tabela 92. Kryteria Cook.....	259
Tabela 93. Skala AMSTAR 2.....	259
Tabela 94. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	260
Tabela 95. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	261
Tabela 96. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	261
Tabela 97. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	262
Tabela 98. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	264
Tabela 99. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	265
Tabela 100. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	266
Tabela 101. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	266
Tabela 102. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	267

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	27
Rysunek 2. Schemat leczenia w badaniach <i>TRANSFORM</i>	32
Rysunek 3. Schemat leczenia w badaniu <i>SUSTAIN-1</i>	35
Rysunek 4. Schemat leczenia w badaniu <i>SUSTAIN-2</i>	36

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
APD Spravato®	Analiza problemu decyzyjnego, Spravato® (esketamina) w leczeniu dorosłych chorych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym (MDD) – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2021
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CADTH 2016	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>APPENDIX 5 VALIDITY OF OUTCOME MEASURES</i> , 2016
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Duru 2008	Duru G., Fantino B., <i>The clinical relevance of changes in the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach</i> , Current Medical Research and Opinion®, Vol. 24, No. 5, 1329–1335, 2008
EMA 2019	European Medicines Agency, <i>Assessment report Spravato</i> , 2019
Higgins 2021	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)</i> . Cochrane, 2021. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 23.04.2021 r.)
HSRD 2009	Health Services Research & Development Service, <i>Evidence Synthesis for Determining the Responsiveness of Depression Questionnaires and Optimal Treatment Duration for Antidepressant Medications</i> , 2009
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., <i>Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis</i> , UROLOGY 2004, 64: 976–981
Jani 2005	Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., <i>Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis</i> , Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
PRAC 2020	European Medicines Agency, <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting on 28 September - 01 October 2020</i> , 2020
PRAC 2021	European Medicines Agency, <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting on 08-11 March 2021</i> , 2021
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> . Ann Intern Med. 2009;; 151: 264–269
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 04.04.2021 r.)
Toussaint 2020	Toussaint A., Hüsinga P., Gumz A., <i>Sensitivity to change and minimal clinically important difference of the 7- item Generalized Anxiety Disorder Questionnaire (GAD-7)</i> , <i>Journal of Affective Disorders</i> , 265, 395-401, 2020
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i> , 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 04.04.2021 r.)
Badania włączone do analizy	
Bahji 2021	Bahjia A., Vazqueza G.H., Zarate Jr C.A., <i>Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis</i> , <i>Journal of Affective Disorders</i> , 278, 542-555, 2021
Di Vincenzo 2021	Di Vincenzo J.D., Siegel A., Lipsitz O., i in., <i>The effectiveness, safety and tolerability of ketamine for depression in adolescents and older adults: A systematic review</i> , <i>Journal of Psychiatric Research</i> , 137, 232-241, 2021
Dold 2020	Dold M., Bartova L., Kasper S., <i>Treatment Response of Add-On Esketamine Nasal Spray in Resistant Major Depression in Relation to Add-On Second-Generation Antipsychotic Treatment</i> , <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> , 23(7): 440–445, 2020
McIntyre 2020	McIntyre R.S., Carvalhoa I.P., Leanna L.M.W., i in., <i>The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis</i> , <i>Journal of Affective Disorders</i> , 276, 576-584, 2020
Papakostas 2020	Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrough JW, Mathew SJ, Iosifescu DV, Fava M. <i>Efficacy of Esketamine Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis</i> . <i>J Clin Psychiatry</i> 2020; 81(4):19r12889
SUSTAIN-1 (Daly 2019)	Daly E.J., Trivedi M.H., Janik A., i in., <i>Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression A Randomized Clinical Trial</i> , <i>JAMA Psychiatry</i> , 76(9):893-903, 2019
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	Wajs E., Aluisio L., Holder R., i in., <i>Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2)</i> , <i>J Clin Psychiatry</i> , 81:3, 2020
TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)	Fedgchin M., Trivedi M., Daly E.J., <i>Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1)</i> , <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> , 22(10): 616–630, 2019
TRANSFORM-2 (Popova 2019)	Popova V., Daly E.J., Trivedi M., i in., <i>Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study</i> , <i>Am J Psychiatry</i> , 176:6, 2019
TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)	Ochs-Ross R., Daly E.J., Zhang Y., i in., <i>Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression—TRANSFORM-3</i> , <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> 28:2, 2020

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Xiong 2020	Xiong J., Lipsitz O., Chen-Li D., i in., <i>The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis</i> , Journal of Psychiatric Research, 134, 57-68, 2020
Yang 2021	Yang S., Wang J., Li X., i in., <i>Adverse Effects of Esketamine for the Treatment of Major Depression Disorder: Findings from Randomized Controlled Trials</i> , Psychiatric Quarterly, 2021
Zheng 2020	Zheng W., Cai D.-B., Xiang Y.-Q., i in., <i>Adjunctive intranasal esketamine for major depressive disorder: A systematic review of randomized double-blind controlled-placebo studies</i> , Journal of Affective Disorders, 265, 63-70, 2020
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADDReports 2021	European database of suspected adverse drug reaction reports, Spravato®, https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages (data dostępu: 12.04.2021 r)
ChPL Spravato®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spravato®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 26.04.2021 r.)
FDA 2019	Food and Drug Administration, <i>SPRAVATO™ (esketamine) nasal spray, CIII Initial U.S. Approval: 1970 (ketamine)</i> , 2019
WHO UMC 2021	World Health Organization Upssala Monitoring Centre, Spravato® http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 12.04.2021 r)