



IGNORANTIA NOCET

Spravato[®] (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej

Analiza problemu decyzyjnego
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, 14.01.2022r.

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

14 stycznia 2022 r. Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.62.2021.AKP.2 z dnia 22 grudnia 2021 r. 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"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis komparatorów; • Opis spodziewanych efektów drowotnych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych.

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	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogenezę	19
3.4. Rozpoznawanie.....	22
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	27
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	27
3.5.2. Rokowanie i powikłania	28
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	29
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	32
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	37
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	38
3.7.2. Raport <i>Economica 2021</i>	57
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	59
4. Interwencja – esketamina	62
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania esketaminy.....	66

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	66
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	68
5. Komparatory	69
5.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	75
5.2. Opis komparatorów	75
6. Efekty zdrowotne.....	82
7. Rodzaj i jakość dowodów	83
8. Kierunki analiz – PICOS	84
9. Załączniki	89
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	89
9.2. Rekomendacje AOTMiT dla leków przeciwdepresyjnych.....	90
10. Spis tabel	92
11. Spis rysunków	93
12. Bibliografia.....	94

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AD	lek antydepresyjny
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem
AMPAR	kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APA 2019	ang. <i>American Psychological Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Psychologiczne (wytyczne z 2019 roku)
APA 2010	ang. <i>American Psychiatric Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (wytyczne z 2010 roku)
APD	analiza problemu decyzyjnego
BA	ang. <i>behavioural activation</i> – aktywacja behawioralna
BAP	ang. <i>British Association for Psychopharmacology</i> – Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologiczne
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> – Inwentarz Depresji Becka
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CANMAT	ang. <i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i> – Kanadyjski Zespół ds. Leczenia Zaburzeń Nastroju i Lękowych
CBT	ang. <i>cognitive behavioral therapy</i> – terapia poznawczo-behawioralna
CES-D	ang. <i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i> – skala opracowana przez Centrum Badań Epidemiologicznych nad Depresją
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DBS	ang. <i>Deep Brain Stimulation</i> – głęboka stymulacja mózgu
DHA	kwas dokozaheksaenowy
DSM-5	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> – klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
EQ-5D	ang. <i>EuroQoL- 5 Dimension Questionnaire</i> – 5-wymiarowy kwestionariusz oceny jakości życia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPA	kwas eikozapentaenowy
EW	elektrowstrząsy
FABPN	ang. <i>French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology</i> – francuskie stowarzyszenie psychiatrii biologicznej i neuropsychofarmakologii
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GDS	ang. <i>Geriatric Depression Scale</i> – geriatryczna skala oceny depresji
HAM-D	ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> – skala depresji Hamiltona
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

Skrót	Rozwinięcie
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i> – Instytut Ewaluacji i Metryki Zdrowia
IPT	ang. <i>interpersonal psychotherapy</i> – psychoterapia interpersonalna
JPG	Jednorodne Grupy Pacjentów
KK	Konsultant Krajowy
MAOI	ang. <i>monoamine oxidase inhibitors</i> – inhibitory monoaminooksydazy
MADRS	ang. <i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i> – skala depresji Montgomery-Asberg
MDD	ang. <i>major depressive disorder</i> – duże zaburzenie depresyjne
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMDA	receptor N-metylo-D-asparagianu
OCD	ang. <i>obsessive – compulsive disorders</i> – zaburzenie obsesyjno-kompulsywne
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PMAPC	ang. <i>The Pan Mersey Area Prescribing Committee</i> – komitet ds. Zdrowia w hrabstwie Merseyside
PHQ-9	ang. <i>Patient Health Questionnaire-9</i> – Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-9
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PTP	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
PTSD	ang. <i>posttraumatic stress disorder</i> – zespół stresu pourazowego
QALY	liczba lat życia skorygowana jego jakością
QIDS-SR	ang. <i>The Quick Inventory of Depressive Symptomatology 16-Item Self-Report</i> – 16-czynnikowy szybki wykaz objawów depresyjnych wg oceny chorego
RFS	ang. <i>Reminiscence Functions Scale</i> - kwestionariusz oceniający częstotliwość wspomnienia przeszłych doświadczeń lub wydarzeń
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
rTMS	ang. <i>repetitive transcranial magnetic stimulation</i> – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna mózgu
SAS-SR	ang. <i>Social Adjustment Scale-Self Report</i> - kwestionariusz oceniający funkcjonowanie społeczne
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny jakości życia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SNRI	ang. <i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitor</i> – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
SPSI-RTM	ang. <i>Social Problem-Solving Inventory-Revised</i> – kwestionariusz dotyczący rozwiązywania problemów społecznych
SSRI	ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
TCA	ang. <i>tricyclic antidepressants</i> – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne
TeCA	ang. <i>tetracyclic antidepressants</i> – czterocykliczne leki przeciwdepresyjne
TMS	ang. <i>transcranial magnetic stimulation</i> – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna

Skrót	Rozwinięcie
TRD	ang. <i>Treatment-Resistant Depression</i> – depresja oporna na leczenie
TSH	hormon tyreotropowy
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VNS	ang. <i>Vagus Nerve Stimulation</i> – stymulacja nerwu błędnego
WFSBP	ang. <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i> – Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Spravato® jest zgodna ze wskazaniem z ChPL i obejmuje dorosłych chorych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej została doprecyzowana zapisami wnioskowanego programu lekowego.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

MDD stanowi poważny i zagrażający życiu stan, charakteryzujący się wysokim wskaźnikiem zachorowalności i śmiertelności, który powoduje znaczne dysfunkcje psychospołeczne z 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.

Okolo 30-40% chorych z MDD nie reaguje na leczenie pierwszego i drugiego rzutu, w tym na doustne leki przeciwdepresyjne wszystkich klas (SSRI, SNRI, TCA itp.) i/lub psychoterapię. Ponadto, nawet jeśli zastosowane terapie są skuteczne, to czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie często trwa co najmniej cztery tygodnie, co prowadzi do pogłębienia zaburzeń depresyjnych, czy wzrostu wydatków na leczenie.

O niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych w zakresie leczenia depresji świadczą także opinie ekspertów klinicznych, którzy jako główne problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych leków wskazują ich ograniczoną skuteczność i złą tolerancję.

Esketamina może stanowić cenną opcję terapeutyczną u chorych na TRD. 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 wykonywania pracy zawodowej. Ponadto esketamina ma odmienny mechanizm działania od dostępnych AD, co prowadzi do mniejszych interakcji z innymi lekami, czy występowania działań niepożądanych podczas stosowania leku. Zaletą esketaminy w postaci aerozolu jest również brak potrzeby zastosowania znieczulenia ogólnego, interwencji chirurgicznej czy ekspozycji na działanie prądu elektrycznego.

Produkt leczniczy Spravato® finansowany w ramach *Programu lekowego* może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

Produkt leczniczy Spravato® jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez chorego pod bezpośrednim nadzorem pracownika ochrony zdrowia.

Sesja leczenia obejmuje podanie donosowe produktu leczniczego Spravato® i okres obserwacji po podaniu produktu. Zarówno podanie jak i obserwację po podaniu produktu leczniczego Spravato®, należy przeprowadzić w odpowiednich warunkach klinicznych.

Obserwacja po podaniu

Po podaniu produktu leczniczego Spravato® należy ponownie zmierzyć ciśnienie po okresie około 40 minut, a następnie zgodnie z potrzebą kliniczną. Ze względu na możliwość sedacji, dysocjacji i zwiększenia ciśnienia krwi chorzy muszą pozostawać pod obserwacją pracownika ochrony zdrowia, dopóki ich stan nie zostanie uznany za klinicznie stabilny i dopuszczający opuszczenie placówki ochrony zdrowia.

Dawkowanie

Dorośli <65 r.ż.

Indukcja (tygodnie 1-4.): dawka rozpoczynająca w dniu 1.: 56 mg, kolejne dawki: 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu. *Faza podtrzymująca:* 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu (tygodnie 5-8.), od tygodnia 9.: 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu.

Dorośli ≥65 r.ż.

Indukcja (tygodnie 1-4.): dawka rozpoczynająca w dniu 1.: 28 mg, kolejne dawki: 28 mg, 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu. *Faza podtrzymująca:* 28 mg, 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu (tygodnie 5-8.), od tygodnia 9.: 28 mg, 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu.

W fazie podtrzymującej zaleca się utrzymanie dawki, którą chory otrzymywał na końcu fazy indukcyjnej. Należy dostosować dawkę w oparciu o skuteczność i tolerancję poprzedniej dawki. Podczas fazy podtrzymującej, w celu utrzymania remisji/odpowiedzi należy indywidualnie dostosować dawkowanie produktu leczniczego Spravato® do najniższej częstości podawania.

Chorzy nie powinni przyjmować pokarmów przez co najmniej 2 godziny przed podaniem i płynów co najmniej 30 minut przed podaniem, ponieważ u niektórych chorych mogą wystąpić nudności i wymioty po podaniu produktu leczniczego Spravato®.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Spravato® jest przeznaczony wyłącznie do stosowania donosowego. Dozownik z aerozolem do nosa jest jednorazowego użytku i dostarcza łącznie 28 mg esketaminy w dwóch rozpyleniach (po jednym do każdego otworu nosowego). Dozownik nie powinien być testowany przed użyciem. Produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania przy użyciu 1 dozownika (dla dawki 28 mg), 2 dozowników (dla dawki 56 mg) lub 3 dozowników (dla dawki 84 mg), z 5 minutową przerwą pomiędzy użyciem każdego dozownika. Jeśli natychmiast po podaniu nastąpi kichanie, nie trzeba stosować dodatkowego dozownika. W przypadku podania obu rozpyleń do tego samego otworu nosowego, nie należy stosować dodatkowego dozownika. Zakończenie stosowania produktu leczniczego Spravato® nie wymaga stopniowego zmniejszania dawki.

Wybór potencjalnych komparatorów w przypadku depresji lekoopornej wymaga rozważenia zarówno aspektów dotyczących wytycznych klinicznych, aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, jak i dostępnych wyników badań klinicznych oraz rekomendacji zagranicznych organizacji. 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 w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego należy wskazać leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną, stosowane w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi *Charakterystykami produktów leczniczych* i zaleceniami klinicznymi oraz leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi, stosowane w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi *Charakterystykami produktów leczniczych* i zaleceniami klinicznymi. Ze względu na złożony charakter doboru schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu depresji lekoopornej, a także mnogość możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych przedstawiono wyniki badania rynku *Economica 2021* mającego na celu m.in. wskazanie jakie leki są stosowane w praktyce klinicznej.

Na podstawie uzyskanych informacji jako komparatory dla esketaminy wskazano leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną oraz leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi. Taki wybór potwierdzają zapisy wytycznych klinicznych, w których stosowanie kolejnych skojarzeń leków przeciwdepresyjnych lub też augmentacja terapii z zastosowaniem leków wspomagających stanowią podstawę terapii w depresji lekoopornej (wszystkie leki stosowane są w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi *Charakterystykami Produktów Leczniczych* i zaleceniami klinicznymi).

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach *Analizy klinicznej* dla leku Spravato® (esketamina) stosowanego w leczeniu chorych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- nasilenie objawów depresji (określone z wykorzystaniem 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.

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.

METODYKA

Badania pierwotne i wtórne porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Spravato® (esketamina, ESK) stosowanego w leczeniu depresji lekoopornej jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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 [Rozporządzenie MZ 2021]* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);

- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Spravato® jest wskazany do leczenia osób dorosłych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI) [ChPL Spravato®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Spravato® stosowanego u chorych z depresją lekooporną spełniających kryteria włączenia do leczenia esketaminą w ramach zaproponowanego *Programu Lekowego*, który szczegółowo doprecyzowuje charakterystykę populacji docelowej.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Spravato®, przy czym zostało zawężone względem wskazania zarejestrowanego szczegółowymi kryteriami definiującymi populację, opisanymi we wnioskowanym Programie Lekowym.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Zaburzenia psychiczne dotyczą milionów ludzi na całym świecie i stanowią poważne obciążenie społeczne i ekonomiczne. Jedną z najczęściej występujących chorób z grupy zaburzeń psychicznych jest depresja. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2015 roku depresja występowała u 322 milionów osób na całym świecie, w tym na kontynencie europejskim szacunkową liczbę przypadków zaburzeń depresyjnych określono na 40,3 miliona [Gaflecki 2021]. Szacunkowa całkowita liczba osób żyjących z depresją wzrosła o 18,4% w latach 2005–2015, co odzwierciedla ogólny wzrost światowej populacji, a także proporcjonalny wzrost w grupach wiekowych, w których depresja występuje częściej [WHO 2018].

Termin „depresja” uległ obecnie spopularyzowaniu wraz ze wzrostem częstości rozpoznawania tego zaburzenia. W psychiatrii termin ten odpowiada stanowi depresyjnemu występującemu w przebiegu chorób afektywnych [Jarema 2016].

Depresja charakteryzuje się uporczywym smutkiem i brakiem zainteresowania lub przyjemności z wykonywania wcześniej satysfakcjonujących lub przyjemnych zajęć. Może również zaburzać sen i apetyt, powszechne są również zmęczenie i słaba koncentracja oraz co bardzo istotne – nawracające myśli samobójcze. Depresję można stwierdzić w sytuacji, gdy większość z wymienionych objawów utrzymuje się u chorego powyżej 2 tygodni [Orzechowska 2017, WHO 2020].

Depresja jest heterogenicznym zaburzeniem, w którym wiele przypadków może mieć wspólną fenomenologię, ale różne etiologie. Mimo wielu prac nad etiologią depresji, w tym badań neurobiologicznych, genetycznych i psychologicznych, nie stwierdzono istnienia wiarygodnego systemu klasyfikacji, który wiązałby się z etiologią lub który przewidywałby w znacznym stopniu odpowiedź na leczenie. Stosowano wiele systemów klasyfikacji/podgrup, w tym depresję reaktywną i endogenną, melancholię, depresję atypową, depresję sezonową/ sezonowe zaburzenia afektywne i dystymię. Opierały się one na różnych kombinacjach natury, ilości, nasilenia, wzorca i czasu trwania objawów, a w niektórych przypadkach – przyjętej etiologii. Z czasem pojawiły się pragmatyczne definicje, zapisane obecnie w dwóch głównych systemach klasyfikacji: DSM-5 i ICD-10. Brak wysoce wiarygodnego lub prawidłowego systemu klasyfikacji ma znaczące i praktyczne konsekwencje kliniczne, szczególnie w podstawowej opiece zdrowotnej, ponieważ w ramach wstępnej diagnostyki mogą pojawiać się choroby z szerokim spektrum możliwych zaburzeń. Głównym problemem jest to, czy depresja powinna być klasyfikowana według wymiarów czy kategorii. Kategorie pomagają rozróżnić przypadki kliniczne depresji od tymczasowego uczucia przygnębienia, a wymiary pozwalają odróżnić zaburzenie ciężkie od łagodnego [NICE 2020].

W aktualnie obowiązujących wersjach klasyfikacji kryteria diagnostyczne dla istotnego klinicznie nasilenia depresji jakim jest duże zaburzenie depresyjne (ang. MDD, *major depressive disorder*)¹ w klasyfikacji DSM-5 i wystąpienie epizodu depresji wg klasyfikacji ICD-10 są zbliżone. Niemniej jednak odpowiednie punkty odcięcia w zakresie liczby niezbędnych objawów nieznacznie się różnią, tj. klasyfikacja DMS-5 wymaga wystąpienia co

¹ W polskiej literaturze na określenie *major depressive disorder* funkcjonują zamiennie tłumaczenia: większe zaburzenie depresyjne i duże zaburzenie depresyjne

najmniej 5 objawów, z kolei ICD-10 jedynie 4. Tym samym na podstawie klasyfikacji DMS-5 mogą być identyfikowane cięższe przypadki depresji [BAP 2015, Orzechowska 2017].

Tabela 1.
Klasyfikacja zaburzeń depresyjnych wg DMS-55 i ICD-10 (na podstawie BAP 2015)

Klasyfikacja używana w wytycznych	DMS-5	ICD-10
Duże zaburzenia depresyjne	Duże zaburzenie depresyjne, pojedynczy lub nawracający (296)	Epizod depresji ciężki (F32.2), umiarkowany (F32.1) lub łagodny z co najmniej 5 objawami (F32.0)
		Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji ciężki (F33.2), umiarkowany (F33.1) lub łagodny z co najmniej 5 objawami (F33.0)
Podprogowe rodzaje depresji (włączając łagodną depresję)	Nieokreślone zaburzenie depresyjne (311)	Epizod depresyjny łagodny z 4 objawami (F32.0)
		Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji łagodny z 4 objawami (F33.0)
		Zaburzenia depresyjne i lękowe mieszane (F41.2)
	Zaburzenia adaptacyjne z obniżeniem nastroju/mieszane z obniżeniem nastroju i lękiem (309)	Zaburzenia adaptacyjne (F43.2)
	Inne zaburzenia nastroju (afektywne) (F38)	
Uporczywe zaburzenia depresyjne (dystymia) (300.4)	Dystymia (F34.1)	

W dniu 18 czerwca 2018 roku WHO poinformowała o wejściu w życie nowej (jedenastej) wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-11²). W przypadku psychiatrii i psychologii istotnym aspektem jest zarówno porządkujący wymiar ICD, jak również wymiar diagnostyczny. ICD stanowi zatem zbiór kryteriów umożliwiających ustalanie diagnoz w obszarze zdrowia psychicznego. Obecnie zagadnienia związane ze zdrowiem psychicznym zebrane zostały w rozdziale 6: *Zaburzenia psychiczne, behawioralne i neurorozwojowe* (ang. *Mental, behavioural or neurodevelopmental disorders*). W ramach podrozdziału *Zaburzenia nastroju* (ang. *Mood disorders*) wyróżnia się pięć podkategorii. Dwie główne to:

- *Zaburzenia dwubiegunowe i inne z nimi związane* (ang. *Bipolar or related disorders*)
- *Zaburzenia depresyjne* (ang. *Depressive disorders*).

² Oficjalnie klasyfikacja ICD-11 będzie obowiązywać od 1 stycznia 2022 r.

Trzy pomniejsze kategorie to specyfikatory dla poszczególnych kategorii klinicznych oraz inne określone i nieokreślone zaburzenia nastroju [Krawczyk 2020]. Podział zaburzeń depresyjnych wraz z kodami i nazwą wg klasyfikacji ICD-11 (stan na maj 2021 roku) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Klasyfikacja zaburzeń depresyjnych wg ICD-11 [ICD-11]

Kod ICD-11	Nazwa
6A70	Pojedynczy epizod depresyjny (ang. <i>single episode depressive disorder</i>), w tym: <ul style="list-style-type: none"> Pojedynczy epizod depresyjny o łagodnym nasileniu (6A70.0); Pojedynczy epizod depresyjny o umiarkowanym nasileniu bez objawów psychotycznych (6A70.1); Pojedynczy epizod depresyjny o umiarkowanym nasileniu z objawami psychotycznymi (6A70.2); Pojedynczy epizod depresyjny o ciężkim nasileniu bez objawów psychotycznych (6A70.3), w tym m.in. duże zaburzenie depresyjne; Pojedynczy epizod depresyjny o ciężkim nasileniu z objawami psychotycznymi (6A70.4); Pojedynczy epizod depresyjny o nieokreślonym nasileniu (6A70.5); Pojedynczy epizod depresyjny, obecnie w częściowej remisji (6A70.6); Pojedynczy epizod depresyjny, obecnie w całkowitej remisji (6A70.7); Inne określone pojedyncze epizody depresyjne (6A70.Y); Nieokreślony pojedynczy epizod depresyjny (6A70.Z).
6A71	Zaburzenie depresyjne nawracające (ang. <i>recurrent depressive disorder</i>), w tym: <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenie depresyjne nawracające o łagodnym nasileniu (6A71.0); Zaburzenie depresyjne nawracające o umiarkowanym nasileniu bez objawów psychotycznych (6A71.1); Zaburzenie depresyjne nawracające o umiarkowanym nasileniu z objawami psychotycznymi (6A71.2); Zaburzenie depresyjne nawracające o ciężkim nasileniu bez objawów psychotycznych (6A71.3), w tym m.in. duże zaburzenie depresyjne; Zaburzenie depresyjne nawracające o ciężkim nasileniu z objawami psychotycznymi (6A71.4); Zaburzenie depresyjne nawracające o nieokreślonym nasileniu (6A71.5); Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie w częściowej remisji (6A71.6); Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie w całkowitej remisji (6A71.7); Inne określone zaburzenia depresyjne nawracające (6A71.Y); Zaburzenia depresyjne nawracające, nieokreślone (6A71.Z).
6A72	Dystymia (ang. <i>dysthymic disorder</i>)
6A73	Mieszane zaburzenie depresyjne i lękowe (ang. <i>mixed depressive and anxiety disorder</i>)
GA34.41	Zaburzenia dysmorficzne przedmiesiączkowe (ang. <i>premenstrual dysphoric disorder</i>)
6A7Y	Inne określone zaburzenia depresyjne (ang. <i>other specified depressive disorders</i>)
6A7Z	Zaburzenia depresyjne, nieokreślone (ang. <i>depressive disorders, unspecified</i>)

Istotne jest rozgraniczenie diagnozy depresji od decyzji o podjęciu leczenia. W przypadku zdiagnozowania depresji kolejnym krokiem powinna być ocena jej nasilenia i liczby wcześniejszych epizodów w celu podjęcia decyzji czy terapia powinna być rozpoczynana, ponieważ sama diagnoza jest istotnym, ale nie jedynym czynnikiem warunkującym rozpoczęcie terapii [BAP 2015].

Należy odnotować, że ostateczny wybór odpowiedniej terapii jest w dużej mierze uzależniony od postaci klinicznej depresji. W związku z dużą różnorodnością postaci depresji nie można uznać, iż dostępne na rynku leki przeciwdepresyjne będą wykazywały jednakową skuteczność u wszystkich chorych. Przy planowaniu terapii należy uwzględnić takie czynniki jak: konstelacja objawów afektywnych, dominujące skargi, sposób, w jaki chory funkcjonuje oraz gotowość do podjęcia współpracy z lekarzem. Trzeba także wziąć pod uwagę skuteczność wcześniejszych terapii, stan somatyczny oraz oczekiwania chorego [Pełka-Wysiecka 2014].

Główne postaci kliniczne, dla których różnicowane są terapie to:

- depresja psychotyczna (urojeniowa);
- depresja atypowa;
- depresja sezonowa;
- depresja agitowana;
- depresja z zaburzeniami snu;
- depresja z zahamowaniem (depresja zahamowana);
- depresja anankastyczna (depresja z natręctwami);
- depresja z tendencjami samobójczymi;
- depresja z bólem (depresja hipochondryczna);
- dystymia;
- depresja z dysfunkcjami poznawczymi [Jarema 2015, Orzechowska 2017, Pełka-Wysiecka 2014].

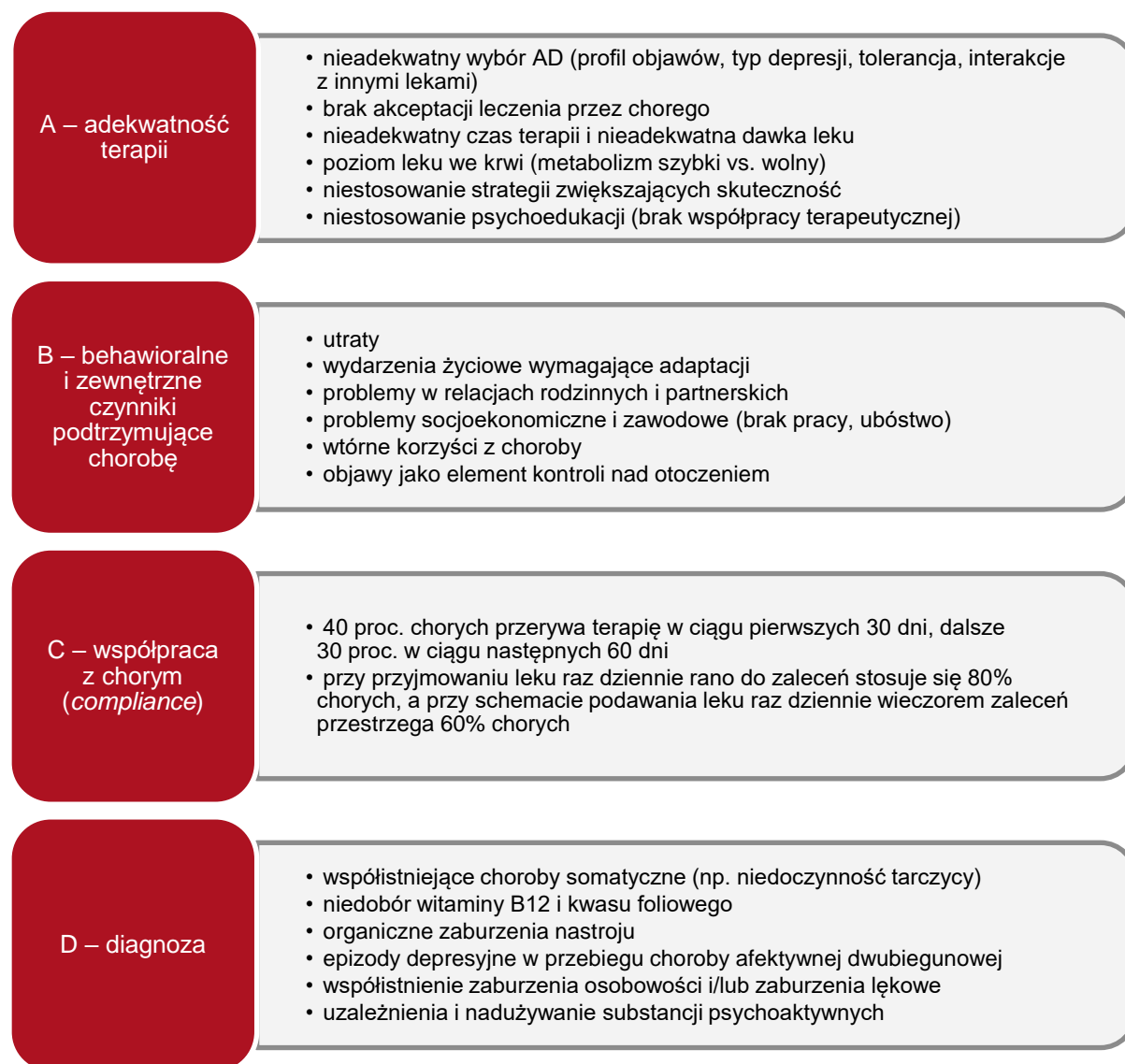
Bardzo istotnym i często występującym rodzajem depresji jest depresja oporna na leczenie (TRD, ang. *Treatment-Resistant Depression*), którą definiuje się jako zaburzenie depresyjne u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne, które stosowano w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas w obecnym epizodzie depresji o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego. Odpowiedź na standardowe leczenie przeciwdepresyjne w pierwszej i drugiej linii leczenia stwierdza się u 60–70% chorych z zaburzeniami depresyjnymi. Oznacza to, że depresja oporna na leczenie może dotyczyć ok. 30% chorych. W przypadku chorych na TRD prawdopodobieństwo nawrotu choroby jest większe niż u chorych odpowiadających na leczenie. Należy także podkreślić, że u chorych na TRD czas do wystąpienia nawrotu jest krótszy. Równocześnie częstość występowania remisji czynnościowej jest niższa u chorych na TRD w porównaniu z chorymi odpowiadającymi na leczenie. Większe obciążenie

chorobami, zarówno jeśli chodzi o nasilenie depresji, jak i obecność chorób współistniejących oznacza tym samym większą liczbę linii leczenia [Gałecki 2021].

Chorzy cierpiący na depresję lekooporną, stanowią głównie subpopulację osób chorujących na większe zaburzenia depresyjne. Istnieje wiele przyczyn prowadzących do rozpoznania dużych zaburzeń depresyjnych i tak samo wiele powodów, dla których chorzy nie odpowiadają na leczenie. Ta heterogenność jest zasadniczym ograniczeniem dla przyjęcia jednolitej definicji depresji lekoopornej [Fried 2017]. Nie ma jednej zdefiniowanej przyczyny lekooporności w depresji. Istnieje wiele czynników, które mogą wpływać na nieskuteczność leczenia przeciwdepresyjnego [Gałecki 2021].

Na poniższym rysunku przedstawiono możliwe przyczyny, które mogą wpływać na występowanie lekooporności.

Rysunek 1. Czynniki mogące wpływać na brak skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego



Źródło: Gałeczki 2021

Występowanie lekooporności u chorych na depresję jest problemem bardzo powszechnym, jak również bardzo złożonym, dlatego też należy jej poświęcić szczególne miejsce w kontekście rozważań nad poprawą opieki psychiatrycznej nad chorymi w Polsce [Dudek 2013].

Negatywne skutki lekooporności zauważa się porównując chorych, u których leczenie przeciwdepresyjne przyniosło pełną remisję z tymi, u których po zastosowaniu leków osiągnięto jedynie odpowiedź terapeutyczną. Chorzy w remisji lepiej funkcjonują w miejscu pracy, relacjach interpersonalnych, poprawia się ich stan fizyczny a w efekcie stopniowo

osiągają poziom funkcjonowania, który można porównać do osób zdrowych. Natomiast osoby, które zareagowały na leczenie w sposób pozytywny, ale nie osiągnęły remisji wraz z upływem czasu wykazują stopniowe pogarszanie się wszystkich wymienionych czynników, wpływających na ich funkcjonowanie [Dudek 2013].

Długo utrzymujące się objawy depresji u chorych na depresję lekooporną wpływają na pogorszenie funkcjonowania społecznego. Powodują one problemy w małżeństwie, w relacjach z innymi ludźmi oraz w środowisku pracy. Może to prowadzić do izolacji społecznej, samotności, co w konsekwencji może negatywnie wpływać na oczekiwaną podczas leczenia poprawę w zakresie objawów depresji [Matsunaga 2010].

Głównym celem leczenia depresji jest osiągnięcie remisji objawowej oraz funkcjonalnej (brak objawów chorobowych lub utrzymywanie się ich w minimalnym stopniu, pozwalający na powrót chorego do normalnego funkcjonowania), jednak po zastosowaniu monoterapii lekami przeciwdepresyjnymi udaje się to osiągnąć u zaledwie 25-35% chorych [Dudek 2013, Jarema 2015].

Dostęp do nowych skutecznych terapii w tej grupie chorych jest szczególnie ważny, zarówno w kontekście indywidualnych korzyści dla chorego, jak również w szerszym kontekście społecznym i ekonomicznym, gdyż zaburzenia psychiczne prowadzą do zmniejszenia wydajności pracy oraz wzrostu kosztów opieki zdrowotnej i społecznej. Szacuje się, że w 2010 roku szacowane koszty związane z depresją w Unii Europejskiej wyniosły 92 miliardy euro. Ponadto należy podkreślić, że koszty generowane przez chorych, u których nie występuje odpowiedź na standardowe leczenie przeciwdepresyjne są dwukrotnie wyższe w porównaniu z kosztami generowanymi przez chorych z odpowiedzią na leczenie standardowe (przykładowo, całkowity koszt pośredni i bezpośredni przeznaczony na chorych z TRD wynosi 20 120 USD, a na chorych odpowiadających na leczenie wynosi 10 592 USD) [Galecki 2021].

3.3. Etiologia i patogeneza

Chociaż istnieje wiele badań, które próbują wyjaśnić patofizjologię depresji, wciąż pozostaje ona nieuchwytna. Istnieją różne teorie dotyczące patogenezy depresji, oparte głównie na pomiarach markerów pośrednich czy technikach neuroobrazowania, wśród których wyróżnić można przyczyny związane z czynnikami:

- neurologicznymi: badania wskazują na nieprawidłowości w obszarach mózgu, które są odpowiedzialne za regulację nastroju, odpowiedź nagrody i funkcje wykonawcze;
- reakcji na stres: przypuszcza się, że przewlekły stres oraz przewlekła hiperkortyzolemia odgrywają istotną rolę w występowaniu depresji, a nawet nawrotach po całkowitej remisji. U chorych z podwyższonym poziomem kortykosteroidów udokumentowano nieprawidłowości strukturalne mózgu;
- genetyczno-środowiskowymi: przypuszcza się, że aby depresja mogła się ujawnić, musi istnieć złożona interakcja gen-środowisko, która zmienia indywidualną reakcję na stresujące sytuacje życiowe [Fekadu 2016].

Opracowano również teorie związane z biogennymi monoaminami. Hipotezy te powstały po odkryciu pierwszych leków antydepresyjnych:

- hipoteza dot. serotoniny: neurotransmitter monoaminowy o szerokim zakresie dystrybucji w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Bierze udział w czynnościach fizjologicznych, takich jak odczuwanie bólu, regulacja apetytu, agresji i nastroju. Dysfunkcja układu serotonergicznego jest powiązana z zaburzeniami nastroju i zaburzeniami lękowymi;
- hipoteza dot. katecholamin: hipoteza ta pojawiła się w latach 60. XX wieku, w związku z rezerpiną – lekiem przeciwnadciśnieniowym, który wyczerpuje aminy zmagazynowane w układzie nerwowym, wywołując depresję. Jednakże nie ma spójnych danych na temat zmian poziomów metabolitów neurotransmiterów w płynie mózgowo-rdzeniowym osób z depresją. W kolejnych latach zaproponowano „hipotezę nadwrażliwości”, która wiąże depresję z nadwrażliwym receptorem presynaptycznym α_2 -R, w związku ze zwiększoną gęstością tych typów receptorów prowadzącą do upośledzonej aktywności neurotransmiterów u chorych (badania przeprowadzone *post-mortem*) [Fekadu 2016].

Wśród teorii dotyczących patogenezy depresji, wymienia się również:

- zapalenie: u chorych z depresją stwierdza się podwyższone poziomy wielu markerów prozapalnych;
- neuropeptydy: istnieje coraz więcej dowodów na to, że te neuropeptydy są zaangażowane w modulację zachowań związanych ze stresem i nastrojem poprzez działanie na receptory neurokininy typu 1;
- hormony tarczycy, estrogen, wazopresynę;

- związek z rytmem okołodobowym: melatonina, hormon wydzielany w sposób okołodobowy, reguluje rytm różnych parametrów biologicznych, takich jak temperatura ciała, wydzielanie kortyzolu, cykle snu, działając na receptory w jądrze nadskrzyżowaniowym podwzgórza [Fekadu 2016].

Różnorodność oraz ilość teorii dotyczących czynników mogących brać udział w patogenezie depresji jest główną przyczyną powolnego rozwoju terapii przeciwko tej chorobie [Fekadu 2016].

Depresja może występować jako:

- schorzenie pierwotne, w przebiegu choroby afektywnej jedno- lub dwubiegunowej;
- zaburzenie wtórne do występującej choroby somatycznej lub jej terapii;
- wtórnie do zaburzeń lękowych i adaptacyjnych oraz spowodowanych przez przewlekły stres [Skrzyński 2011].

U osób, u których dochodzi do rozwoju depresji współdziałają ze sobą (w różnych proporcjach) czynniki związane z predyspozycją genetyczną chorego, stanem fizycznym i stresem [Jarema 2016].

Jak wspomniano powyżej, jedną z przyczyn depresji może być interakcja gen-środowisko. Czynniki genetyczne odgrywają w depresji rolę kluczową. Ryzyko zachorowania na depresję u krewnych I stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) wynosi 10-25% [Jarema 2016]. Równocześnie brak jest dowodów na wpływ polimorfizmu pojedynczego genu na wywołanie depresji [Fekadu 2016].

Wśród czynników związanych ze stanem zdrowia, kliniczne zaburzenia funkcji tarczycy (przeważnie o charakterze niedoczynności) mogą mieć wpływ na zmiany nastroju o charakterze depresji. Potwierdza to zwiększona tendencja do występowania depresji u kobiet w okresie przedmiesiączkowym, poporodowym lub w okresie menopauzy. U chorych na depresję stwierdza się także zaburzenia układu odpornościowego (zmniejszenie odporności lub zwiększenie nasilenia stanu zapalnego), zmiany strukturalne w ośrodkowym układzie nerwowym (zaburzenia funkcji neuroprzekaźników) lub zaburzenia regulacji osi układ limbiczny – podwzgórze – przysadka – nadnercza (tzw. „oś stresu”) [Jarema 2016].

Wpływ na wystąpienie depresji mogą mieć również zaburzenia rytmów dobowych związane np. z wydzieleniem melatoniny [Jarema 2016]. U chorych obserwuje się zmniejszenie ciągłości snu i zmniejszenie liczby godzin snu nocnego [Orzechowska 2017].

W znacznej części przypadków pierwszy epizod depresji poprzedzony jest wystąpieniem zdarzenia stresowego występującego u dorosłych lub we wczesnym okresie rozwoju. Wystąpienie traumatycznego wydarzenia w początkowym okresie życia np. wczesna utrata rodzica, może zwiększyć wrażliwość na stres w późniejszych latach życia. Do stresujących wydarzeń życiowych należą między innymi utrata bliskiej osoby, problemy w pracy lub jej utrata oraz konieczność adaptacji do nowych warunków (m.in. zmiana mieszkania, zmiana miejsca pracy, emigracja) [Jarema 2016].

Wśród innych czynników mogących wpływać na pojawienie się objawów zaburzeń depresyjnych wymienia się:

- cechy osobowości – neurotyczność, niski stopień zaangażowania w działanie, zaniżone poczucie własnej wartości, brak poczucia kontroli nad sytuacją, niskie umiejętności społeczne, pesymizm, wysoki perfekcjonizm, nieumiejętność radzenia sobie ze stresem;
- czynniki środowiskowe – konflikty w rodzinie, niski status socjoekonomiczny, przemoc, nadużycia seksualne;
- ograniczone wsparcie społeczne;
- wyuczoną bezradność – chorzy nie dostrzegają związku między podejmowanym przez nich wysiłkiem a realnymi zdarzeniami, a w konsekwencji zaczynają wierzyć, w swoją bezradność, obwiniają siebie [Orzechowska 2017].

3.4. Rozpoznawanie

Zaburzenia depresyjne należą do grupy zaburzeń psychicznych i odnoszą się do zespołów objawów depresyjnych występujących w przebiegu chorób afektywnych, somatycznych, zaburzeń adaptacyjnych wywołanych trudną sytuacją, zatruciem i działaniem niepożądanych leków, innych zaburzeń psychicznych, takich jak zaburzenia schizoafektywne, depresja popsychotyczna, zaburzenia depresyjne i lękowe mieszane, neurastenia, zespoły abstynencyjne [Kokoszka 2020]. Istnieją różne formy depresji, które mogą być łagodne lub bardzo ciężkie (tj.: depresja psychotyczna, w której chorzy wykazują halucynacje i urojenia). Rozpoznanie tego zaburzenia jest skomplikowane ze względu na współwystępowanie wielu innych stanów psychicznych, takich jak zaburzenia lękowe, w tym zespół lęku napadowego, ciężkie fobie, zespół lęku uogólnionego, zespół lęku społecznego, zespół stresu pourazowego (PTSD) i zaburzenie obsesyjno-kompulsywne (OCD, ang. *obsessive – compulsive disorders*) [Fekadu 2016].

W związku z powyższym ponad połowa przypadków depresji pozostaje nierozpoznana, a wśród osób z rozpoznaną depresją jedynie połowa otrzymuje właściwe leczenie. Dlatego też zagadnienia związane z diagnostyką i właściwym leczeniem depresji są niezwykle ważne. Każdy rodzaj depresji powinien być zdiagnozowany przez lekarza psychiatrę, który oprócz wywiadu wykorzystuje dodatkowe narzędzia np. kwestionariusze, pozwalające na potwierdzenie obecności depresji. Podstawą rozpoznania jest rozmowa z chorym (tzw. wywiad psychiatryczny). W czasie wywiadu informacje zbierane są bezpośrednio od chorego oraz od krewnych i osób z najbliższego otoczenia osoby badanej [Orzechowska 2017].

Obecnie w psychiatrii, w diagnostyce depresji obowiązują dwie klasyfikacje na podstawie, których stawiane jest rozpoznanie: ICD-10, która została opracowana przez WHO i obowiązuje w Polsce od 1996 roku oraz DSM-5 – piąta edycja klasyfikacji zaburzeń psychicznych opracowanej przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne, która została wydana 18 maja 2013 roku. [BAP 2015].

Kryteria diagnostyczne, ze względu na złożoność problemu, są bardzo rozbudowane. Stanowią one jednak podstawę do podjęcia decyzji w zakresie odpowiedniego leczenia chorego, co przy tak ogromnej skali problemu jest kluczowe. W klasyfikacji ICD-10 zaburzenia depresyjne zostały sklasyfikowane w podrozdziale dotyczącym afektywnych zaburzeń nastroju i oznaczone są symbolami od F-30 do F-39.

W klasyfikacji wyodrębniono 3 stopnie ciężkości zaburzeń epizodów depresyjnych:

- łagodne (F32.0);
- umiarkowane (F32.1);
- ciężkie (F32.2);
- ciężkie z objawami psychotycznymi (F32.2) [Orzechowska 2017].

W celu rozpoznania zaburzeń depresyjnych oceniane jest m.in. występowanie zespołu somatycznego definiowanego jako zespół określonych objawów depresyjnych (wymienionych w tabeli poniżej), przy czym do rozpoznania zespołu somatycznego wymagane jest wystąpienie co najmniej 4 spośród 8 objawów. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria diagnostyczne rozpoznania epizodów depresyjnych F32.0-F32.2 [Orzechowska 2017].

Tabela 3.
Kryteria rozpoznania poszczególnych epizodów depresyjnych wg ICD-10

Epizod depresyjny	Epizod depresyjny łagodny		Epizod depresyjny umiarkowany		Epizod depresyjny ciężki
A. Spełnione ogólne kryteria epizodu depresyjnego					
Objawy:	Kryterium czasowe: 2 tygodnie		Kryterium czasowe: 2 tygodnie		Kryterium czasowe: 2 tygodnie lub mniej, gdy objawy są znacznie nasilone lub szybko narastają
Zespół somatyczny					
1. Utrata zainteresowań bądź zadowolenia 2. Brak reakcji emocjonalnych 3. Wcześniejsze poranne budzenie się 4. Narastanie depresji w godzinach porannych 5. Wyraźne spowolnienie psychoruchowe lub pobudzenie psychoruchowe 6. Wyraźna utrata apetytu 7. Ubytek masy ciała 8. Wyraźny spadek libido	Bez objawów somatycznych	Z objawami somatycznymi	Bez objawów somatycznych	Z objawami somatycznymi	Zespół somatyczny występuje praktycznie zawsze
	- spełnione objawy łagodnego epizodu depresyjnego - brak lub pojedyncze objawy somatyczne	- spełnione objawy łagodnego epizodu depresyjnego - 4 lub więcej objawów somatycznych albo - 2-3 objawy somatyczne o skrajnym nasileniu	- spełnione objawy umiarkowanego epizodu depresyjnego - brak lub pojedyncze objawy somatyczne	- spełnione objawy umiarkowanego epizodu depresyjnego - 4 lub więcej objawów somatycznych albo - 2-3 objawy somatyczne o skrajnym nasileniu	X
B. Typowe objawy depresji					
1. Nastrój depresyjny 2. Utrata zainteresowań i przeżywania przyjemności 3. Zwiększona męczliwość, zmniejszona energia	Co najmniej 2 objawy		Co najmniej 2 objawy		2 – 3 objawy

Epizod depresyjny	Epizod depresyjny łagodny	Epizod depresyjny umiarkowany	Epizod depresyjny ciężki
C. Pozostałe objawy			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Spadek zaufania lub szacunku do siebie 2. Nieracjonalne poczucie wyrzutów sumienia lub nadmiernej a nieuzasadnionej winy 3. Nawracające myśli o śmierci lub samobójstwie 4. Skargi na zmniejszoną zdolność myślenia lub skupienia uwagi, niezdecydowanie, wahanie się 5. Zmiany w zakresie aktywności psychoruchowej 6. Zaburzenia snu wszelkiego typu 7. Zmiany łaknienia wraz ze zmianą wagi 	<p>Co najmniej 2 objawy (dopełnienie do łącznie minimum 4. objawów)</p>	<p>Co najmniej 3 a najlepiej 4 objawy (dopełnienie do łącznie minimum 6 objawów)</p>	<p>4 i więcej objawów (dopełnienie do łącznie minimum 8 objawów)</p>
	<p>Odczuwanie stresu i trudności w wykonywaniu pracy oraz codziennych obowiązków, wypełnianie obowiązków nie jest całkowicie zaburzone</p>	<p>Wyraźne trudności z wykonywaniem pracy, spełnianiem obowiązków domowych</p>	<p>Wykonywanie pracy zawodowej i obowiązków domowych jest niemożliwe poza drobnymi czynnościami. Obecny jest znaczny stres, pobudzenie lub zahamowanie, dominuje poczucie bezwartościowości, niska samoocena, poczucie winy, zagrożenie samobójstwem</p>

Źródło: Orzechowska 2017

W tabeli poniżej przedstawiono natomiast skrócone kryteria diagnostyczne DSM-5.

Tabela 4.
Skrócone kryteria DSM-5

Większe zaburzenie depresyjne
A. W ciągu ostatnich 2 tygodni pięć poniższych objawów musi występować codziennie przez większość dnia lub prawie każdego dnia (musi występować 1. lub 2. objaw):
<ol style="list-style-type: none"> 1. Obniżony nastrój 2. Utrata zainteresowania lub czerpania przyjemności (przyjemności przeżywania) z prawie wszystkich aktywności 3. Znaczący spadek lub wzrost masy ciała (zmiana >5% w ciągu 1 miesiąca) lub zmniejszony/zwiększony apetyt prawie każdego dnia 4. Bezsenność lub nadmierna senność 5. Pobudzenie lub spowolnienie psychomotoryczne (obserwowane przez innych) 6. Zmęczenie lub spadek energii 7. Uczucie bezwartościowości lub nadmiernej czy nieadekwatnej winy (nie tylko raportowane przez osobę chorą i nie wynikająca z poczucia winy z powodu bycia chorą) 8. Zmniejszona zdolność myślenia i koncentracji uwagi lub niezdecydowanie/trudność w podejmowaniu decyzji (w ocenie subiektywnej bądź innych osób) 9. Powracające myśli o śmierci (nie tylko sam lęk przed śmiercią) lub wyobrażenia samobójcze, próba samobójcza lub konkretny plan popełnienia samobójstwa
B. Objawy powodują klinicznie istotny distress lub upośledzenie funkcjonowania
C. Objawy nie są spowodowane czynnikiem medycznym/środowiskowym czy chorobą
Epizody są klasyfikowane jako: łagodne (niewiele objawów powyżej minimum, łagodne upośledzenie funkcjonowania), umiarkowane (minimum symptomów, upośledzenie funkcjonowania pomiędzy umiarkowanym a ciężkim), ciężkie (większość objawów obecna, znaczne upośledzenie funkcjonowania).
Uporczywe zaburzenia depresyjne:
Obniżony nastrój przez większą część dnia, prawie każdego dnia, przez 2 lata lub dłużej
Obecność dwóch lub więcej niżej wymienionych czynników w tym samym czasie:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zmniejszony apetyt lub objadanie się 2. Bezsenność lub nadmierna senność 3. Niski poziom energii, zmęczenie 4. Niska samoocena 5. Osłabiona koncentracja lub niezdecydowanie/trudności w podejmowaniu decyzji 6. Poczucie braku nadziei
Okresy bez objawów nie dłuższe niż 2 miesiące.

Źródło: BAP 2015 – przyjęte z American Psychiatric Association (2013)

Lekarze pierwszego kontaktu powinni być zaznajomieni z kryteriami rozpoznawania dużego zaburzenia depresyjnego, mając jednocześnie na uwadze schorzenia, które mogą naśladować lub współistnieć z dużą depresją, ponieważ podstawowym pierwszym krokiem do prawidłowego leczenia jest postawienie prawidłowego rozpoznania [Ng 2016].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

W przebiegu naturalnym, nieleczony epizod depresyjny trwa przeważnie powyżej 6 miesięcy [Jarema 2015]. U części chorych objawy depresji mogą ustąpić całkowicie. Nigdy jednak nie można wykluczyć możliwości ponownego nawrotu depresji, nawet po okresie bardzo długiej remisji choroby (u niektórych osób odstęp między pierwszym a kolejnym epizodem depresji może wynosić nawet 20-30 lat). Ryzyko nawrotu choroby wynosi 19-30% w ciągu pierwszych 6 miesięcy, 37-41% w ciągu roku i 25-59% po 2 latach od momentu osiągnięcia remisji. [Jarema 2015]. Poszczególne epizody depresji mogą zostać wyzwolone przez czynniki środowiskowe. Jeżeli epizody depresji powtarzają się bez epizodów wzmożonego nastroju lub aktywności spełniających kryteria manii to mówi się o zaburzeniach depresyjnych nawracających. Szacuje się, że około 20% chorych doświadcza 2 epizodów depresji w ciągu życia, a 60% - trzech lub więcej. Gdy u chorego wystąpią 2 epizody depresji, prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu wynosi aż 80%. Każdy kolejny epizod powiązany jest z gorszym rokowaniem i często ze słabszą odpowiedzią na leczenie farmakologiczne. Czas trwania poszczególnych epizodów wynosi zwykle około 3-12 miesięcy [Orzechowska 2017]. U 10-15% chorych choroba ma przebieg przewlekły tzn. objawy depresji utrzymują się latami lub dłużej [Jarema 2015]. W przebiegu depresji mogą współwystępować następujące zaburzenia:

- zaburzenia lękowe (50-58%);
- uzależnienie od substancji psychoaktywnych (40%);
- zaburzenia osobowości (43-64%);
- bezsenność (60-80%);
- zaburzenia odżywiania (36-89%) [Orzechowska 2017].

Współwystępowanie innych zaburzeń u chorych na depresję pogarsza ich funkcjonowanie, przebieg choroby dominującej i jej rokowanie oraz negatywnie wpływa na uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie [Orzechowska 2017].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Funkcjonowanie chorych na depresję oraz ich rokowanie zależy od:

- nasilenia i częstości epizodów depresji;
- przewlekłości przebiegu i jakości remisji;
- reakcji chorego na leczenie [Jarema 2016].

Bardzo istotną kwestią w odniesieniu do przebiegu choroby oraz rokowania jest występowanie lekooporności, stanowiącej bardzo powszechny i złożony problem [Dudek 2013, Jarema 2015].

Liczne badania wykazały, że około 30% chorych leczonych z powodu depresji nie reaguje w sposób zadowalający na farmakoterapię przeciwdepresyjną pierwszej linii. Ponadto z przeprowadzonych obserwacji wynika, że u znacznej liczby chorych rokowanie jest złe, a po 2 latach od zachorowania aż 20% chorych nadal nie odczuwa poprawy stanu zdrowia. Nawet pomimo zastosowania wielu terapii, do 10% chorych nadal cierpi na depresję. Szereg badań sugeruje, że niekorzystne rokowanie długoterminowe dotyczy od 10% do 20% chorych z depresją [NICE 2020]. Z kolei w przypadku chorych z odpowiedzią na leki przeciwdepresyjne, nawet jeśli dana terapia jest skuteczna, to czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie często trwa kilka tygodni, podczas których chorzy są narażeni, ponieważ nadal mają objawy depresji i mogą wykazywać zachowania samobójcze czy dokonywać samookaleczenia [Popova 2019].

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaznacza, że depresja różni się od zwykłych wahań nastroju i krótkotrwałych reakcji emocjonalnych na wyzwania życia codziennego. Szczególnie długotrwała depresja o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu może stać się poważnym problemem zdrowotnym, który może powodować wzmożone cierpienie osoby dotkniętej chorobą oraz pogorszenie jej funkcjonowania w pracy, szkole i rodzinie [WHO 2020].

W najgorszym przypadku depresja może prowadzić do samobójstwa. Każdego roku na świecie popełnia je blisko 800 000 osób. Jest to druga najczęstsza przyczyna śmierci 15-29-latków [WHO 2020]. Szacuje się, że 60% chorych na ciężką depresję popełnia samobójstwo [Pandarakalam 2018].

Częstość występowania MDD w ciągu życia wynosi 9,9%. Biorąc pod uwagę lata życia skorygowane niesprawnością (wskaźnik DALY), MDD ma największy wpływ na stan zdrowia

społeczeństwa amerykańskiego. Należy zaznaczyć, że im dłuższy czas trwania choroby tym czynniki prognostyczne w leczeniu jednobiegowej MDD są gorsze [Swainson 2019].

Depresja oporna na leczenie (TRD) jest jednym z największych wyzwań klinicznych w psychiatrii. Po pierwsze, ze względu na jego wysoką częstość występowania: około 30% chorych nie reaguje na dwie kolejne linie leczenia. Po drugie, utrzymujące się objawy prowadzą do utraty jakości życia, spadku produktywności, większej liczby hospitalizacji i wyższych kosztów opieki zdrowotnej. Co ważne, TRD jest zaburzeniem zagrażającym życiu, biorąc pod uwagę niezwykle wysokie ryzyko samobójstwa: około 30% chorych przynajmniej raz w życiu próbuje popełnić samobójstwo. Jest to co najmniej dwukrotnie wyższy wskaźnik w przypadku depresji podatnej na leczenie (szacowany między 8,4% a 15,9%) i 15 razy wyższy w porównaniu z 1,8% w ogólnej populacji europejskiej [Bergfeld 2018].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

W trakcie leczenia klinicyści powinni wdrażać opiekę opartą na pomiarach poprzez systematyczne monitorowanie odpowiedzi chorych przy użyciu skal samooceny, takich jak PHQ-9, QIDS-SR lub BDI. Monitorując objawy depresji, a także skłonności samobójcze, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych i działania niepożądane klinicyści mogą dostosować leczenie, aby pomóc chorym osiągnąć najlepsze wyniki leczenia. Opieka oparta na pomiarach umożliwia lekarzom podejmowanie świadomych decyzji w krytycznych momentach procesu leczenia i angażowanie chorych w podejmowanie tych decyzji. Główną przeszkodą w uczestniczeniu przez chorych w opiece opartej na pomiarach jest fakt, że podejście to wymaga powrotów na kilka wizyt kontrolnych, ponieważ konieczność odbywania wizyt terapeutycznych znacznie różni się u poszczególnych chorych [Morris 2012].

Dokładna ocena jest ważną częścią praktyki opartej na dowodach. Wstępna ocena objawów depresji może pomóc w określeniu możliwych opcji leczenia, a okresowa ocena w trakcie całej terapii może pomóc kierować leczeniem i oceniać jego postępy [APA 2019a].

Poniżej przedstawiono wybrane instrumenty służące monitorowaniu chorych oraz leczenia, które również są wykorzystane w badaniach. Każdy z nich stanowi wiarygodne i odpowiednie narzędzie do oceny chorych, ponadto większość skal i kwestionariuszy jest dostępna bezpłatnie [APA 2019a]:

1. stosowane niezależnie od wieku:

- kwestionariusz depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*, BDI): szeroko stosowany w badaniach przesiewowych pod kątem depresji oraz do pomiaru objawów behawioralnych i nasilenia depresji. Z BDI można korzystać u chorych w wieku od 13 do 80 lat. Zawiera 21 pozycji ocenianych przez chorych, korzystając z formatów odpowiedzi wielokrotnego wyboru. Zasadność i wiarygodność kwestionariusza BDI stosowanego w ocenie depresji została potwierdzona wśród chorych na całym świecie;
- skala CES-D (ang. *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*, CES-D): skala zaprojektowana do stosowania w populacji ogólnej, obecnie stosowana w badaniach przesiewowych w kierunku depresji w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej. Obejmuje 20 samoopisowych pozycji, ocenianych na 4-punktowej skali, które mierzą główne wymiary depresji doświadczanej w minionym tygodniu. CES-D może być używana u dzieci w wieku od 6 lat po osoby starsze. Zasadność i wiarygodność skali CES-D stosowanej w ocenie depresji została potwierdzona wśród chorych na całym świecie;
- kwestionariusz EQ-5D: wystandaryzowane, niespecyficzne dla choroby narzędzie do opisu i oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia. Instrument mierzy jakość życia w pięciu wymiarach: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Respondenci mogą wypełnić kwestionariusz w mniej niż pięć minut. Dostępna jest wersja dla dorosłych (od 16 lat) i EQ-5D-Y dla dzieci/młodzieży (od 8 do 15 lat). Dostępny w wielu językach i używany na całym świecie;
- skala HAM-D (ang. *Hamilton Depression Rating Scale*): służy do pomiaru objawów depresji u chorych przed, w trakcie i po leczeniu. Skala zawiera 21 pozycji i jest punktowana na podstawie pierwszych 17 pozycji (każda z pozycji jest oceniana w 5- lub 3-punktowej skali);
- skala MADRS (ang. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*): 10-stopniowa skala mierząca nasilenie depresji u osób w wieku 18 lat i starszych. Każda pozycja jest oceniana w 7-stopniowej skali. Skala ta ma większą wrażliwość na zmiany w czasie od skali HAM-D;

- kwestionariusz SPSI-RTM (ang. *Social Problem-Solving Inventory-Revised*): służy ocenie mocnych i słabych stron dotyczących rozwiązywania problemów społecznych u osób w wieku 13 lat i starszych (odpowiedzi zgłaszane są przez samych chorych). Istnieje wersja wydłużona (52 pytania), jak i skrócona (25 pytań) [APA 2019a];
2. stosowane wśród dorosłych chorych:
- skala poczucia beznadziejności Becka (ang. *Beck Hopelessness Scale*): stosowana u chorych w wieku 17-80 lat. Ocenia negatywne oczekiwania jednostki co do przyszłości. Obejmuje 20 pozycji, na które chorzy odpowiadają „prawda” lub „fałsz” (wyniki są zgłaszane przez samych chorych);
 - kwestionariusz QIDS-SR (ang. *Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report*): mierzy nasilenie objawów depresji u dorosłych w wieku 18 lat i starszych. Respondenci używają 4-punktowej skali typu Likerta do oceny swoich zachowań oraz nastroju w ciągu ostatniego tygodnia;
 - kwestionariusz PHQ-9 (ang. *Patient Health Questionnaire*): przeznaczony do badania objawów depresji. Odpowiedzi są zgłaszane przez samych chorych. Dostępny w wielu językach;
 - skala RFS (ang. *Reminiscence Functions Scale*): 43-elementowy kwestionariusz oceniający częstotliwość, z jaką dorośli w wieku 18 lat i starsi wspominają przeszłe doświadczenia lub wydarzenia. Respondenci odpowiadają na pytania na 6-stopniowej skali Likerta, odpowiedzi są punktowane w 8 różnych kategoriach;
 - kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (ang. *Short Form Health Survey*): opiera się na ocenach własnych chorych, jest szeroko stosowany do rutynowego monitorowania i oceny wyników leczenia w populacji dorosłych;
 - skala dostosowania społecznego SAS-SR (ang. *Social Adjustment Scale-Self Report*): skala samoopisowa, będąca miarą funkcjonowania społecznego. Zawiera 54 pozycje oceniane w 5-stopniowej skali. Przeznaczona dla osób w wieku 17 lat i starszych. Dostępne są również wersje skrócona i służąca screeningowi;
 - kwestionariusz SFQ (ang. *Social Functioning Questionnaire*): kwestionariusz samoopisowy, mierzący funkcjonowanie społeczne dorosłych w ciągu ostatnich dwóch tygodni. Kwestionariusz zawiera osiem pytań ocenianych na 4-stopniowej skali [APA 2019a];
3. stosowane u chorych w podeszłym wieku:
- geriatryczna skala depresji GDS (ang. *Geriatric Depression Scale*): zawiera 30 pytań, na które można odpowiedzieć „tak” lub „nie”, przydatna dla osób

z dysfunkcją poznawczą. Pytania dotyczą samopoczucia chorego w określonych ramach czasowych;

- wskaźnik zadowolenia z życia (ang. *Life Satisfaction Index*): służy do pomiaru dobrego samopoczucia i starzenia się osób dorosłych w wieku powyżej 50 lat, składa się z 5 kategorii ocenianych na 5-stopniowej skali [APA 2019a].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych:

- nasilenie objawów depresji (określone z wykorzystaniem 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.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Depresja może wystąpić w każdym wieku, natomiast szczyt zachorowalności przypada na starszy wiek dorosły (ok. 55–74 lat) [Gatecki 2021].

Na całym świecie, duże zaburzenie depresyjne (MDD) jest jednym z najczęstszych zaburzeń psychicznych występujących u dorosłych i często wiąże się ze znacznymi zaburzeniami funkcjonowania chorych. Według badań *Global Burden of Disease* depresja jest czwartą wiodącą przyczyną niepełnosprawności (mierzoną liczbą lat życia skorygowanych niepełnosprawnością). Szacowano, że do 2020 r. będzie drugą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności [ten Have 2017, Gutierrez-Rojas 2020].

Zgodnie z szacunkami oraz wynikami badań IHME (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*) zaburzenia depresyjne (duże depresje – F32, F33 i dystymia – F34.1 wg klasyfikacji ICD-10) były w 2017 r. drugimi (po zaburzeniach lękowych) najczęściej występującymi zaburzeniami psychicznymi. W 2017 r. w Unii Europejskiej chorowało na nie 20,7 mln osób (4,2% populacji) [NFZ 2020].

W latach 2012-2013, ponad 10% dorosłych Amerykanów doświadczyło MDD w przeciągu ostatniego roku, natomiast ponad 20% w ciągu całego życia. Częstość występowania MDD (definiowanej na podstawie klasyfikacji DSM-4) w Polsce na podstawie badania *EZOP* (lata

2008–2011) wynosiła 3,0%, istotnie częściej obserwowane było u kobiet (4,0%) niż u mężczyzn (1,9%) [Hasin 2018, NFZ 2020].

MDD często wiąże się z innymi zaburzeniami psychicznymi, zwłaszcza uogólnionymi zaburzeniami lękowymi oraz zaburzeniami osobowości typu *borderline*. Epizody trwają średnio >6 miesięcy, większość z nich ma nasilenie umiarkowane lub ciężkie, niewiele z nich – łagodne. Spośród chorych na MDD około 75% miało zaburzenia lękowe/stresowe podczas najcięższego epizodu, podczas gdy 15,5% doświadczyło epizodów o cechach mieszanych. Wśród 12,9% chorych wszystkie epizody MDD rozpoczęły się zaraz po śmierci bliskiej osoby i trwały krócej niż 2 miesiące. Ponad 13% chorych cierpiących przewlekłe na MDD próbowało popełnić samobójstwo podczas najcięższego epizodu [Hasin 2018].

Zaburzenia depresyjne w Polsce

Według danych IHME, w Polsce na depresję w 2017 r. chorowało 2,8% populacji i było to o 0,36 punktu procentowego więcej niż w 2012 r. W całej Unii Europejskiej Polska była krajem o najniższym odsetku osób chorych na depresję. Szacunki dla Polski wskazują, że zaburzenia depresyjne w 2017 r. występowały u 1 mln osób (2,8% populacji). Różnice między krajami mogą wynikać z faktu, że w krajach o większej świadomości dotyczącej problemu zaburzeń psychicznych, mniejszej stygmatyzacji chorych oraz łatwiejszym dostępie do opieki psychiatrycznej depresja jest rozpoznawana szybciej, istnieje również wyższe prawdopodobieństwo, że chorzy sami zgłoszą się po odpowiednią pomoc w przypadku wystąpienia problemów psychicznych [NFZ 2020].

Zaburzenia depresyjne a płeć

Według badań epidemiologicznych zaburzenia depresyjne występują częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 5,1 i 3,6%). Równocześnie kobiety ze względu na pewne cechy osobowości oraz uwarunkowania społeczne częściej zgłaszają z problemami zaburzeń nastroju się do lekarzy, przez co również częściej są diagnozowane [Gałecki 2021].

Wyższe odsetki chorych na depresję odnotowuje się w przypadku kobiet, w 2017 r. w Unii Europejskiej na depresję chorowało 3,1% mężczyzn i 5,3% kobiet. Najwyższe odsetki chorych na depresję kobiet występowały w Portugalii i Finlandii (ponad 6,5%), a w przypadku mężczyzn na Litwie i w Finlandii (ok. 4%). W Polsce w 2017 r. na depresję chorowało 3,2% kobiet i 2,4% mężczyzn. Szacuje się, że częstsze występowanie MDD wśród kobiet, prawdopodobnie związane jest z dyskryminacją ze względu na płeć, zróżnicowaną ekspozycją na przeciwności losu w dzieciństwie lub dorosłości (takie jak wykorzystywanie seksualne), zróżnicowaną

ekspozycję na różne czynniki ryzyka lub też biologicznie różne reakcje na stres [NFZ 2020, Hasin 2018]. Chociaż kobiety są bardziej narażone na wystąpienie depresji, nie ma istotnych różnic w przebiegu klinicznym choroby, czasem trwania oraz częstością nawrotów [Gutierrez-Rojas 2020].

MDD na świecie

Godne uwagi są międzyregionalne różnice w rozpowszechnieniu MDD. Niska częstość występowania w krajach azjatyckich jest niezwykła, zwłaszcza w porównaniu z danymi z krajów zachodnich. Jednakże nie musi to oznaczać, że mieszkańcy krajów o niskim współczynniku depresji cierpią mniej lub są szczęśliwsi, biorąc pod uwagę, że kraje azjatyckie mają jedne z najwyższych wskaźników samobójstw na świecie. Prace Pereza-Sales'a dotyczące psychologii antropologicznej wskazały, że główną przyczyną tej dysproporcji była patoplastyczność zaburzeń psychicznych tzn. ten sam stan może mieć różne formy wyrazu klinicznego w zależności od kontekstu kulturowego. W Chinach, gdzie częstość występowania depresji jest uderzająco niska, szeroko rozpowszechniona jest neurastenia, mało znana na Zachodzie, obejmująca skrajne zmęczenie, bóle mięśni i nieokreślony dyskomfort somatyczny. Sugerowano, że stan ten może być analogiczny do depresji w niektórych krajach wschodnich. Należy również wziąć pod uwagę ograniczenia narzędzi diagnostycznych powszechnie stosowanych w badaniach, pierwotnie zaprojektowanych dla populacji zachodnich, które mogą nie być idealne w innych warunkach, nawet po przetłumaczeniu i walidacji. Nie można również wykluczyć genetycznej podatności na depresję w niektórych populacjach. Te różnice międzyregionalne mogą skutkować zarówno niedoszacowaniem, jak i/lub przeszacowaniem rozpowszechnienia MDD, w zależności od kraju [Gutierrez-Rojas 2020].

Wystąpienie MDD wiąże się z pogorszeniem fizycznego stanu zdrowia, w tym z częstszym współwystępowaniem przewlekłych schorzeń fizycznych oraz wyższymi wskaźnikami niepełnosprawności [Gutierrez-Rojas 2020].

MDD a czynniki fizyczne

Istnieje wiele mechanizmów, poprzez które, warunki fizyczne mogą predysponować jednostki do MDD. Traumatyczne doświadczenia związane z inną chorobą oraz dysfunkcje z nią związane mogą wywołać epizod depresyjny. W wywołanie epizodu depresyjnego mogą być również zaangażowane czynniki biologiczne (zmodyfikowane szlaki zapalne i zmiany w układzie odpornościowym), skutkując doprowadzeniem do dwukierunkowego związku pomiędzy depresją a kondycją fizyczną chorego. Wpływ na występowanie zaburzeń

depresyjnych może mieć również występowanie otyłości, w przypadku której, kluczowym elementem wydaje się zniekształcony obraz ciała, a co za tym idzie wynikająca z tego utrata poczucia własnej wartości. Zaobserwowano, że związek między MDD a otyłością był zależny od płci, z większymi efektami u kobiet co może wynikać z różnych standardów masy ciała przyjętych dla mężczyzn i kobiet. Innym ważnym czynnikiem jest współwystępowanie zaburzeń psychicznych. Istnieje silny, często dwustronny związek między MDD a innymi stanami psychicznymi. U chorych z MDD mogą rozwinąć się współistniejące, inne choroby psychiczne, MDD może również pojawić się w przebiegu innych schorzeń, takich jak zaburzenia lękowe. Ponadto, podobnie jak w przypadku innych czynników fizycznych, choroba psychiczna jest doświadczeniem traumatycznym, które może wywołać epizod depresyjny [Gutierrez-Rojas 2020].

Zaburzenia depresyjne a samobójstwo

Zdecydowana większość (aż 80%) ofiar samobójstw, to osoby z zaburzeniami psychicznymi. Choroba psychiczna stanowi najistotniejszy czynnik ryzyka popełnienia samobójstwa. Najwyższym ryzykiem obarczeni są chorzy na nawracającą depresję (statystyki mówią o 15–20% ryzyku samobójstwa wśród tych chorych) oraz depresję w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. W przypadku tych chorób samobójstwo zdarza się ponad dwudziestokrotnie częściej niż w populacji ogólnej. Ryzyko znacznie się zwiększa w przypadku współistnienia kilku zaburzeń (np. u osoby chorującej na depresję i uzależnionej od alkoholu) oraz w przypadku współistnienia poważnej choroby somatycznej, zwłaszcza z towarzyszącym przewlekłym bólem [Dudek 2013].

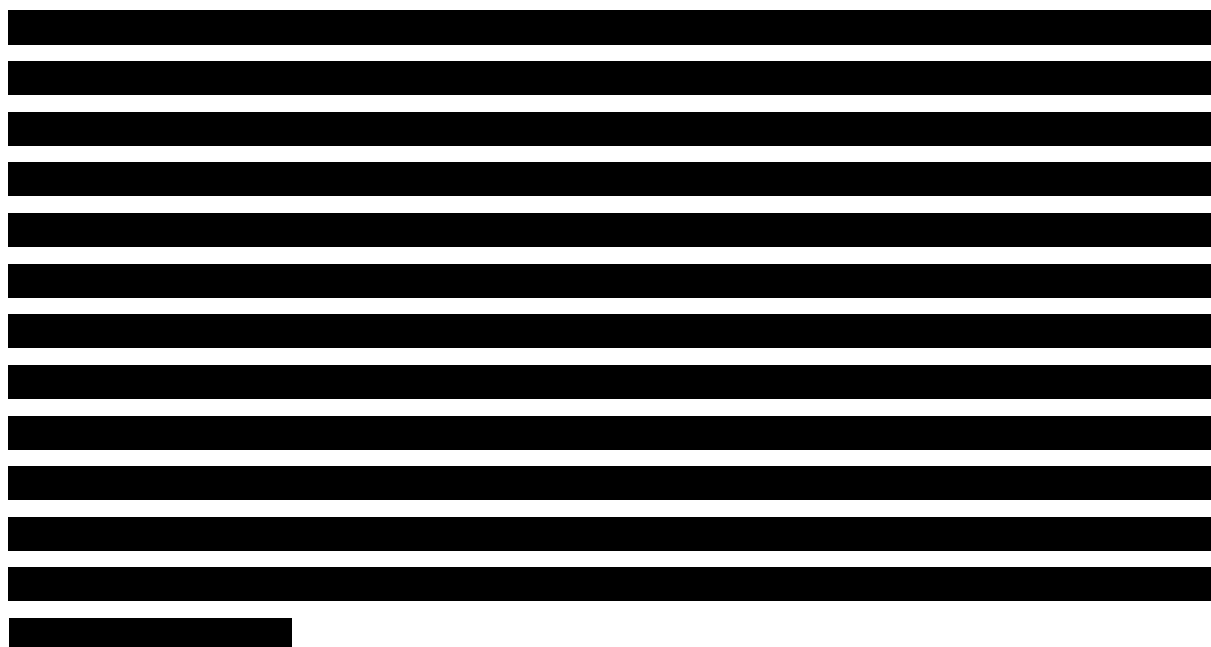
Depresja, która staje się coraz poważniejszym problemem zdrowotnym na świecie jest źródłem cierpienia nie tylko samych osób chorych, ale również ich rodzin oraz całych systemów społecznych, do których należą. Wszystkie objawy depresji doświadczanej przez członka rodziny dotyczą w mniejszym lub większym stopniu całej rodziny, równocześnie najbardziej obciążoną osobą w rodzinie z chorym na depresję, jest współmałżonek [Wielgus 2017].

Koszty ekonomiczne związane z zaburzeniami depresyjnymi

W Polsce depresja odpowiada rocznie za blisko 25 tys. lat utraconej produktywności. Koszty pośrednie ponoszone przez polskie społeczeństwo z powodu depresji wahają się od ok. 1,0-2,6 mld zł rocznie Koszty utraconej produktywności związane są z absencją w pracy z powodu

choroby, zmniejszeniem efektywności wykonywanej pracy pomimo choroby lub przedwczesną umieralnością [Gałecki 2021].

Istotnym czynnikiem wpływającym na wzrost obciążeń społecznych związanych z depresją jest sytuacja epidemiologiczna, która wpływa na zwiększonej liczby osób, cierpiących na zaburzenia lękowe uogólnione oraz na zaburzenia depresyjne. Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych tylko z tytułu depresji w 2020 r. wystawiono 385,8 tys. zaświadczeń na 7 803,8 tys. dni. To w porównaniu z 2019 r. wzrost liczby zaświadczeń o 21,3 proc. a liczby dni o 30,4 proc. Blisko połowa zaświadczeń z powodu depresji dotyczyła osób w wieku 35-49 lat [ZUS 2021].



Depresja lekooporna

Zgodnie z danymi Eurostatu w roku 2016 liczba chorych z zaburzeniami nastroju (afektywnymi) wynosiła 78,8 chorych na 100 000 mieszkańców. Według dokumentu WHO pt. „*Mental Health Action Plan 2013–2020*” depresja stanowi obecnie 4,3% globalnego obciążenia wszystkimi chorobami i jedną z największych pojedynczych przyczyn niesprawności w skali świata. WHO szacowała, że do roku 2020 depresja stanie się w skali świata drugą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności wynikającej ze stanu zdrowia. W Polsce zaburzeń depresyjnych doświadczyło 5,1% populacji (liczba zachorowań wg raportu WHO z 2017 roku wyniosła 1 878 988). Osobnym zagadnieniem w epidemiologii zaburzeń psychicznych jest umieralność wynikająca z popełnienia samobójstw. Dane statystyczne wykazują, że w Polsce w wyniku samobójstwa śmierć ponosi więcej osób niż w wypadkach drogowych. Według

danych Policji w wyniku choroby psychicznej lub zaburzeń psychicznych w 2018 r. zostało popełnionych 1 037 samobójstw [*Tracz-Drał 2019*].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [BIA Spravato®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu depresji lekoopornej przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono najnowsze zalecenia głównych organizacji psychiatrycznych w Polsce, Europie i USA dotyczących leczenia depresji lekoopornej.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, dotyczących terapii chorych na depresję lekooporną (*APA 2019, FABPN 2019, NICE 2018, CANMAT 2016, BAP 2015, WFSBP 2013/2015, APA 2010*) oraz 3 dokumenty opracowane przez polskich ekspertów.

Zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.62.2021.AKP.2 z dnia 22 grudnia 2021 r. uwzględniono również wytyczne *Kasper 2020*.

Wytyczne opublikowane przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne [*PTP 2017*] dotyczą metod leczenia chorych na depresję w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Z kolei wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych (*PTP i KK 2021*) dotyczą leczenia farmakologicznego epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających. W związku z powyższym, w celu uzupełnienia informacji na temat praktyki klinicznej w Polsce, zdecydowano o przedstawieniu informacji z zaleceń Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii z 2021 roku dotyczących leczenia depresji lekoopornej.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
Kasper	2020	Leczenie depresji lekoopornej
APA	2019	Leczenie dużej depresji
FABPN	2019	Leczenie depresji lekoopornej
NICE	2018	Diagnostyka i leczenie depresji u dorosłych
CANMAT	2016	Leczenie dużej depresji u dorosłych
BAP	2015	Leczenie depresji
WFSBP	2013/2015	Leczenie dużej depresji i depresji jednobiegunowej
APA	2010	Leczenie dużej depresji

Wytyczne polskie

Organizacja ⁴	Rok wydania	Cel
PTP i KK	2021	Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających
Zalecenia KK	2021	Leczenie depresji lekoopornej
PTP	2017	Leczenie depresji w ramach podstawowej opieki zdrowotnej

Zgodnie z zalecaniami Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii tylko u 60–70% chorych z zaburzeniami depresyjnymi występuje odpowiedź na standardowe leczenie przeciwdepresyjne (pierwsza i druga linia leczenia), a zatem aż u jednej trzeciej chorych można stwierdzić depresję oporną na leczenie [*Zalecenia KK 2021*].

W najnowszych wytycznych opublikowanych w 2021 roku wskazano pięć głównych strategii postępowania w leczeniu depresji lekoopornej.

Obejmują one:

³ APA (2019), ang. *American Psychological Association* – Amerykańskie Towarzystwo Psychologiczne; APA (2010), ang. *American Psychiatric Association* – Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne; BAP, ang. *British Association for Psychopharmacology* – Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologiczne; CANMAT, ang. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* – Kanadyjski Zespół ds. Leczenia Zaburzeń Nastroju i Lękowych; FABPN, ang. *French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology* – francuskie stowarzyszenie psychiatrii biologicznej i neuropsychofarmakologii; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; WFSBP, ang. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* – Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej

⁴ PTP – Polskie Towarzystwo Psychiatryczne; KK – Konsultant Krajowy

- optymalizację dawki i czasu przyjmowania leku przeciwdepresyjnego;
- zmianę leku przeciwdepresyjnego;
- łączenie leków przeciwdepresyjnych;
- potencjalizację;
- terapie niefarmakologiczne [*Zalecenia KK 2021*].

Optymalizacja leczenia obejmuje weryfikację dawki i czasu przyjmowania leku przeciwdepresyjnego. Zarówno wytyczne polskie (*Zalecenia KK 2021, PTP i KK 2021, PTP 2017*), jak i zagraniczne (*APA 2019, FABPN 2019, NICE 2018, CANMAT 2016, BAP 2015, WFSBP 2013/2015, APA 2010*) zalecają optymalizację leczenia w przypadku chorych nieodpowiadających na zastosowaną terapię lub u których odpowiedź jest niekompletna. W *Zaleceniach KK 2021* zwrócono uwagę, że jedynie 11% chorych otrzymuje lek w adekwatnej dawce i przez odpowiednio długi czas. Szczególnie u chorych w podeszłym wieku częste jest stosowanie leków w zbyt małych dawkach. Wytyczne wskazują, że ocenę skuteczności należy przeprowadzić po 2 tygodniach, a dawkowanie zoptymalizować po 4-6 tygodniach [*Zalecenia KK 2021, PTP i KK 2021, PTP 2017*].

Zarówno polskie, jak i zagraniczne wytyczne zalecają zmianę leku przeciwdepresyjnego na inny. W przypadku zmiany leku przeciwdepresyjnego, niezależnie czy to na lek z innej czy rzadziej z tej samej grupy terapeutycznej, skuteczność terapii w obu przypadkach jest porównywalna. Równocześnie podkreślono, że zalecaną opcją jest zamiana na lek o innym mechanizmie działania. U chorych w stanie psychicznym niewymagającym szybkiej zamiany leków zaleca się stopniowe odstawienie pierwszego leku przeciwdepresyjnego, a następnie włączenie kolejnego leku po przerwie obejmującej okres wymywania (tj. 5-krotność okresu półtrwania leku). Takie postępowanie rekomenduje się przede wszystkim chorym w podeszłym wieku w celu zminimalizowania interakcji lekowych i ryzyka wynikającego z kumulacji efektu działania wielu leków. W przypadku chorych w gorszym stanie psychicznym zaleca się zastosowanie tzw. metody na zakładkę – po redukcji dawki pierwszego leku przeciwdepresyjnego o połowę dodaje się drugi lek przeciwdepresyjny i stopniowo zwiększa jego dawkę, a następnie odstawia pierwszy preparat [*Zalecenia KK 2021, PTP i KK 2021, PTP 2017*]. Wytyczne *FABPN 2019* przy zmianie dotychczas stosowanego leku antydepresyjnego na inny zalecają zastosowanie jednej z trzech strategii: równoczesnej zmiany, zmiany na zakładkę lub zmiany sekwencyjnej [*FABPN 2019*].

Kolejną zalecaną strategią jest łączenie leków przeciwdepresyjnych. Zarówno polskie, jak i zagraniczne wytyczne zalecają dodanie do terapii kolejnego leku przeciwdepresyjnego.

W praktyce klinicznej łączenie dwóch leków przeciwdepresyjnych jest powszechnie stosowane, głównie w celu poszerzenia profilu farmakologicznego. Najczęściej łączy się leki o różnych mechanizmach działania. Równocześnie podkreślono, że należy zachować szczególną ostrożność i często monitorować wystąpienie objawów niepożądanych ze względu na niekorzystne interakcje i duże ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego w wypadku zarówno zamiany „na zakładkę”, jak i łączenia leków przeciwdepresyjnych [*Zalecenia KK 2021*]. Według wytycznych *FABPN 2019*, w przypadku wyboru strategii dodania do terapii nowego leku antydepresyjnego zaleca się zastosowanie leczenia SSRI, SNRI lub trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu z antagonistą receptorów alfa-2 (w I linii) lub z agomelatyną (w II linii) [*FABPN 2019*].

Wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania potencjalizacji, czyli dołączenia do terapii drugiego leku, który nie jest lekiem przeciwdepresyjnym [*Zalecenia KK 2021, PTP i KK 2021, FABPN 2019, NICE 2018, BAP 2015, WFSBP 2013/2015, APA 2010*].

Wśród metod potencjalizacji wymienionych w zaleceniach znajdują się:

- węglan litu, który nasila neuroprzebieżność serotonergiczną i moduluje ścieżkę fosfatydylo-inozytolową;
- hormony tarczycy (lewotyroksyna), które nasilają neuroprzebieżność noradrenergiczną oraz korygują subkliniczną niedoczynność tarczycy, powodującą objawy przypominające depresję;
- lamotrygina, która blokuje receptory 5-hydroksytryptaminy 3 i potencjalizuje działanie dopaminy;
- atypowe leki przeciwpsychotyczne (olanzapina, aripiprazol, kwetiapina o zmodyfikowanym uwalnianiu), które wpływają na przebieżność serotonergiczną, noradrenergiczną i dopaminergiczną w płatach czołowych;
- substancje psychostymulujące (metylfenidat, modafinil), które poprawiają przebieżność noradrenergiczną i dopaminergiczną;
- kwasy tłuszczowe omega-3 (EPA i DHA), które normalizują komunikację między neuronami, obniżają poziom TNF-alfa, niektórych interleukin i prostaglandyn, podwyższają poziom neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego;
- esketamina, która wykazuje działanie glutaminergiczne [*Zalecenia KK 2021*].

Zasadność stosowania esketaminy w formie donosowej w leczeniu depresji lekoopornej potwierdzają dane z badań klinicznych. W *Zaleceniach KK 2021* odniesiono się do trzech kluczowych randomizowanych badań klinicznych trzeciej fazy, w których chorzy zostali

przydzieleni do grupy z nowozainicjowanym lekiem przeciwdepresyjnym z grupy **SSRI** lub **SNRI** (escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu, duloksetyna) z dodatkiem **esketaminy** podawanej donosowo dwa razy w tygodniu w dawce 56 mg lub 84 mg bądź do grupy z nowozainicjowanym lekiem przeciwdepresyjnym z grupy SSRI lub SNRI z dodatkiem placebo podawanego donosowo dwa razy w tygodniu. W *Zaleceniach KK 2021* podkreślono, że **esketamina stosowana donosowo w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym zmniejszyła ryzyko nawrotu o 51% wśród chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję i o 70% wśród tych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź w porównaniu z leczeniem przeciwdepresyjnym i placebo [Zalecenia KK 2021]**. Również wytyczne *PTP i KK 2021* w **przypadku rozpoznania depresji odpornej na 2 schematy leczenia** zalecają podczas stosowania leku przeciwdepresyjnego wykonanie analizy możliwych przyczyn lekooporności oraz **włączenie esketaminy donosowej lub ketaminy/esketaminy do terapii w skojarzeniu z lekiem SSRI/SNRI [PTP i KK 2021]**.

W zaleceniach dotyczących leczenia depresji lekoopornej wśród strategii nefarmakologicznych wyszczególniono: terapię elektrowstrząsową (EW), stymulację nerwu błędnego (VNS), głęboką stymulację mózgu oraz przezczaszkową stymulację magnetyczną. W *Zaleceniach KK 2021* zwrócono uwagę, że większość metod nefarmakologicznego leczenia depresji (poza EW) nie jest ogólnodostępna w Polsce, ponadto nie znajdują się one w wykazie gwarantowanych świadczeń opieki zdrowotnej [*Zalecenia KK 2021, PTP i KK 2021, FABPN 2019, WFSBP 2013/2015, APA 2010*].

W wytycznych *Kasper 2020* oprócz omówienia praktycznych aspektów podawania esketaminy w postaci aerozolu do nosa, zwrócono uwagę również na konieczność modyfikowania leczenia esketaminą biorąc pod uwagę częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych, dostosowanie dawki, odpowiedź na leczenie, preferencje chorego, jednoczesne stosowanie leków i wywiad psychiatryczny. Wskazano, że ze względu na przebieg zdarzeń niepożądanych w czasie, chorzy powinni być monitorowani po podaniu esketaminy, szczególnie pod kątem podwyższonego ciśnienia krwi, dysocjacji i sedacji.

Wszystkie organizacje wskazują na konieczność indywidualnego doboru terapii u danego chorego. Skuteczność leków przeciwdepresyjnych jest porównywalna pomiędzy grupami i w ich obrębie. Wybór terapii powinien opierać się na przewidywanych działaniach niepożądanych leku i jego tolerancji przez chorego.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie wytycznych klinicznych.

Tabela 5.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia depresji lekoopornej

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁵	Zalecenia
Wytyczne zagraniczne	
<i>Kasper 2020</i>	<p>Zrozumienie różnych aspektów depresji lekoopornej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • depresja lekooporna jest złożonym, wieloaspektowym zaburzeniem z wieloma czynnikami neurobiologicznymi, genetycznymi, klinicznymi i psychospołecznymi; • istnieje wiele różnych definicji depresji lekoopornej, jednak w niniejszym dokumencie, praktyczna definicja to „niepowodzenie co najmniej dwóch różnych terapii lekami przeciwdepresyjnymi o odpowiednim czasie trwania i odpowiedniej dawce w bieżącym epizodzie depresji o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego”. <p>Rozważania przed rozpoczęciem leczenia esketaminą w aerozolu do nosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • decydując o rozpoczęciu leczenia esketaminą w aerozolu do nosa lub alternatywnych opcjach leczenia trzeciego rzutu u chorych z depresją lekooporną, lekarz powinien dokładnie prześledzić historię leczenia, choroby współistniejące i aktualnie stosowane leki, a także indywidualne cechy chorego oraz preferencje dotyczące leczenia; • ze względu na potencjalne ciężkie zdarzenia niepożądane, po podaniu esketaminy w aerozolu do nosa wymagany jest nadzór kliniczny nad chorym, co może wymagać uwzględnienia dodatkowych uwarunkowań logistycznych i planowania zasobów. <p>Praktyczne aspekty podawania esketaminy w postaci aerozolu do nosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • esketaminę w aerozolu do nosa podaje się jednocześnie z SSRI/SNRI; należy ocenić historię odpowiedzi chorego na leczenie, aby zdecydować, czy kontynuować leczenie obecnymi SSRI/SNRI, rozpocząć leczenie nowym lekiem przeciwdepresyjnym z tej samej klasy lub nowym lekiem przeciwdepresyjnym z innej klasy (SSRI/SNRI); • dawkę esketaminy można dostosować w trakcie leczenia, natomiast schemat dawkowania można dostosować po początkowej fazie podtrzymującej. Decyzja o zmianie dawki lub zmniejszeniu częstotliwości dawkowania powinna opierać się na ocenie klinicznej popartej wynikami skuteczności.

⁵ APA (2019), ang. *American Psychological Association* – Amerykańskie Towarzystwo Psychologiczne; APA (2010), ang. *American Psychiatric Association* – Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne; BAP, ang. *British Association for Psychopharmacology* – Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologiczne; CANMAT, ang. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* – Kanadyjski Zespół ds. Leczenia Zaburzeń Nastroju i Lękowych; FABPN, ang. *French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology* – francuskie stowarzyszenie psychiatrii biologicznej i neuropsychofarmakologii; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; WFSBP, ang. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* – Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej; PTP – Polskie Towarzystwo Psychiatryczne; KK – Konsultant Krajowy

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁵	Zalecenia
	<p>Postępowanie ze zdarzeniami niepożądanymi wynikającymi z leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ze względu na rozwój zdarzeń niepożądanych w czasie, chorzy powinni być monitorowani po podaniu esketaminy, szczególnie pod kątem podwyższonego ciśnienia krwi, dysocjacji i sedacji; • podwyższenie ciśnienia krwi: jeśli ciśnienie krwi chorego jest wysokie lub utrzymuje się podwyższone przez pewien czas, należy regularnie monitorować ciśnienie krwi i rozważyć przepisanie leku hipotensyjnego w oparciu o ocenę kliniczną, aż do unormowania wartości; • dysocjacja: dysocjacja nie wymaga szczególnej interwencji, ponieważ jest przejściowa i zanika z czasem; jednak w rzadkich przypadkach silnego pobudzenia lub lęku należy rozważyć przepisanie benzodiazepiny, np. lorazepamu; • sedacja: jeśli chory odczuwa silną sedację lub traci przytomność, zaleca się ściśle monitorowanie objawów depresji oddechowej i zmiany parametrów hemodynamicznych; • decydując się na kontynuację leczenia esketaminą w aerozolu do nosa, należy wziąć pod uwagę częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych, dostosowanie dawki, odpowiedź na leczenie, preferencje chorego, jednoczesne stosowanie leków i wywiad psychiatryczny.
<p>APA 2019</p>	<p>W przypadku niekompletnej odpowiedzi / braku odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku dorosłych chorych z depresją, którzy nie odpowiedzieli lub zareagowali tylko częściowo na wstępne leczenie przeciwdepresyjne, zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> • zmianę terapii z samych leków przeciwdepresyjnych na samą terapię poznawczą lub • zmianę z samego leku przeciwdepresyjnego na inny lek przeciwdepresyjny; • w przypadku dorosłych chorych z depresją, którzy nie odpowiedzieli lub zareagowali tylko częściowo na wstępne leczenie przeciwdepresyjne, zaleca się, aby klinicyści zaoferowali jedną z następujących psychoterapii / interwencji i dokonali wyboru między terapiami w następujący sposób: <ul style="list-style-type: none"> • dodać psychoterapię (psychoterapię interpersonalną, terapię poznawczo-behawioralną lub terapię psychodynamiczną) do leczenia lekami przeciwdepresyjnymi; • uzupełnić terapię o inne leki przeciwdepresyjne; • w przypadku dorosłych chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, którzy nie odpowiedzieli lub zareagowali tylko częściowo na wstępne leczenie przeciwdepresyjne drugiej generacji, nie ma wystarczających dowodów, aby określić różnice w skutkach leczenia w następujących przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> • przejście na inny lek przeciwdepresyjny drugiej generacji; • przejście na monoterapię nefarmakologiczną (tj. terapię poznawczą); • poszerzenie leczenia o terapię poznawczo-behawioralną.
<p>FABPN 2019</p>	<p>W przypadku depresji odpornej na leczenie rozważyć można zmianę leku. Zaleca się wtedy zastosowanie jednej z trzech strategii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • równoczesnej zmiany: stopniowego zwiększania dawki nowego leku przy jednoczesnym zmniejszaniu dawki dotychczasowego leku; • zmiany na zakładkę: utrzymywanie stałej dawki dotychczasowego leku wraz ze stopniowym zwiększaniem dawki nowego leku; • zmiana sekwencyjna: zmniejszenie dawki dotychczas stosowanego leku aż do jego odstawienia, a następnie zastosowanie nowego leku.

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁵	Zalecenia
	<p>Rekomenduje się zastosowanie strategii równoczesnej zmiany z wyjątkiem chorych stosujących inhibitory monoaminooksydazy (MAOI), w przypadku których zaleca się zastosowanie metody sekwencyjnej.</p> <p>Zmianę leczenia rekomenduje się w przypadku: braku odpowiedzi na leczenie, słabej tolerancji leczenia, wcześniejszej odpowiedzi na nowo wdrożone leki.</p> <p>Dodanie kolejnego leku przeciwdepresyjnego zaleca się jedynie w przypadku osiągnięcia częściowej odpowiedzi po 4-6 tygodniach odpowiednio prowadzonej terapii. Zaleca się zastosowanie leczenia SSRI, SNRI lub trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (TCA, ang. <i>tricyclic antidepressants</i>) w skojarzeniu z antagonistą receptorów alfa-2 (w I linii) lub z agomelatyną (w II linii).</p> <p>Zalecane dzienne dawki dla mirtazapiny i mianseryny to odpowiednio 15-30 mg oraz 30-60 mg.</p> <p>Zaleca się, aby okres leczenia podtrzymującego po dodaniu kolejnego leku przeciwdepresyjnego, trwał przez 6 miesięcy po uzyskaniu remisji klinicznej.</p> <p>Zastosowanie strategii potencjalizacji rekomenduje się jedynie w przypadku osiągnięcia częściowej odpowiedzi po 4-6 tygodniach odpowiednio prowadzonej terapii. W celu zwiększenia skuteczności leku przeciwdepresyjnego zaleca się zastosowanie go w terapii skojarzonej z litem lub kwetiapiną (w I linii), z hormonami tarczycy (zazwyczaj 25-50 µg/dobę L-T3, docelowa dawka powinna umożliwić osiągnięcie poziomów TSH w zakresie 0,1-1 µg/l) lub aripiprazolem (w II linii). W ramach tej strategii nie zaleca się stosowania leków antydepresyjnych drugiej generacji, w tym rysperydonu, olanzapiny, kłozapiny, amisulprydu lub leków przeciwdrgawkowych (z wyjątkiem lamotryginy).</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi lub osiągnięcia częściowej odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne należy w każdym przypadku rozważyć optymalizację dawkowania dotychczas stosowanego leku.</p> <p>W przypadku ciężkiej lub umiarkowanej depresji należy zawsze rozważyć zastosowanie psychoterapii jako dodatku do farmakoterapii.</p> <p>Metody zabiegowe stymulacji mózgu można rozważyć po niepowodzeniu trzech leków przeciwdepresyjnych. Rekomenduje się wtedy zastosowanie terapii elektrowstrząsami (EW) lub powtarzalną przezczaszkową stymulacją magnetyczną (rTMS) w monoterapii lub w skojarzeniu z dotychczas stosowanym lekiem antydepresyjnym. Nie ma obecnie wystarczających dowodów, aby rekomendować stosowanie stymulacji nerwu błędnego (VNS) i głębokiej stymulacji mózgu (DBS).</p> <p>MDD</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>W leczeniu II linii, w przypadkach uzyskania częściowej odpowiedzi lub w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, zaleca się optymalizację dawki początkowej stosowanego leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częściowa odpowiedź: zalecane jest skojarzone leczenie z α2-antagonistą niezależnie od klasy początkowego leku przeciwdepresyjnego (z wyjątkiem mianseryny i mirtazapiny); • brak odpowiedzi na leczenie I linii: zmiana strategii leczenia, nie zaleca się leczenia skojarzonego dwoma lekami przeciwdepresyjnymi. <p>W przypadku niepowodzenia leczenia I linii z wykorzystaniem (w pierwszej kolejności należy zastosować optymalizację dawki leku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SSRI: skojarzenie z antagonistą alfa-2/zmiana na SNRI (opcje pierwszego wyboru) lub zmiana na związki antydepresyjne imipraminy, antagonistę alfa-2 lub wykorzystanie litu w celu potencjalizacji (opcje drugiego wyboru); • SNRI: skojarzenie z antagonistą alfa-2 (opcja pierwszego wyboru) lub zmiana na związki antydepresyjne imipraminy, SSRI, SNRI lub wykorzystanie litu w celu potencjalizacji (opcje drugiego wyboru);

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁵	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związków imipraminy</u>: skojarzenie z antagonistą alfa-2/zmiana na SNRI (opcje pierwszego wyboru) lub wykorzystanie litu/nietypowych leków przeciwpsychotycznych w celu potencjalizacji (opcja drugiego wyboru); • <u>antagonisty alfa-2</u>: zmiana na SSRI/SNRI (opcja pierwszego wyboru) lub zmiana na związki antydepresyjne imipraminy, zmiana na SSRI/SNRI, wykorzystanie antydepresyjnych związków imipraminy w celu potencjalizacji leczenia (opcja drugiego wyboru). <p><u>III linia leczenia</u></p> <p>W przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie II linii z wykorzystaniem (w pierwszej kolejności należy zastosować optymalizację leczenia poprzez zwiększenie dawki leku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>dwóch kolejnych SSRI</u>: zmiana na SNRI/antydepresyjne związki imipraminy, skojarzenie z antagonistą alfa-2 (opcja pierwszego wyboru) lub zmiana na antagonistę alfa-2, wykorzystanie litu w celu potencjalizacji leczenia (opcja drugiego wyboru); • <u>SSRI, a następnie SNRI lub odwrotnie</u>: zmiana na antydepresyjne związki imipraminy/antagonistę alfa-2 (opcja pierwszego wyboru) lub zmiana na antagonistę alfa-2, wykorzystanie litu/nietypowych leków przeciwpsychotycznych w celu potencjalizacji (opcja drugiego wyboru); • <u>SSRI następnie antagonistę alfa-2 lub odwrotnie</u>: zmiana na SNRI (opcja pierwszego wyboru), wykorzystanie litu w celu potencjalizacji leczenia (opcja drugiego wyboru); • <u>SSRI następnie związki imipraminy lub odwrotnie</u>: zmiana na SNRI/skojarzenie z antagonistą alfa-2 (opcja pierwszego wyboru) lub wykorzystanie litu w celu potencjalizacji leczenia (opcja drugiego wyboru). <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie II linii z wykorzystaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>dwóch kolejnych SSRI</u>: zmiana na SNRI/ antydepresyjne związki imipraminy (opcja pierwszego wyboru), zmiana na antagonistę alfa-2 (opcja drugiego wyboru); • <u>SSRI, a następnie SNRI lub odwrotnie</u>: zmiana na antydepresyjne związki imipraminy (opcja pierwszego wyboru), zmiana na antagonistę alfa-2, wykorzystanie litu w celu potencjalizacji leczenia, skojarzenie z rTMS (opcja drugiego wyboru); • <u>SSRI następnie antagonistę alfa-2 lub odwrotnie</u>: zmiana na antydepresyjne związki imipraminy (opcja pierwszego wyboru), zmiana na SNRI, wykorzystanie litu w celu potencjalizacji leczenia, skojarzenie z rTMS (opcja drugiego wyboru); • <u>SSRI następnie związki imipraminy lub odwrotnie</u>: skojarzenie z antagonistą alfa-2. <p><u>IV linia leczenia</u></p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie III linii z wykorzystaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>SSRI, SNRI, związków antydepresyjnych imipraminy</u>: MAOI, skojarzenie z antagonistą alfa-2, wykorzystanie litu/ nietypowych leków przeciwpsychotycznych w celu potencjalizacji, EW, rTMS; • <u>SSRI, SNRI, antagonistę alfa-2</u>: zmiana na antydepresyjne związki imipraminy (opcja pierwszego wyboru) lub MAOI, skojarzenie z antagonistą alfa-2, wykorzystanie litu/ nietypowych leków przeciwpsychotycznych w celu potencjalizacji, EW, rTMS (w monoterapii lub w skojarzeniu). <p><u>V linia leczenia</u></p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie IV linii z wykorzystaniem:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁵	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>SSRI, SNRI, antagonisty alfa-2, związków imipraminy</u>: skojarzenie z EW, wykorzystanie litu w celu potencjalizacji leczenia (opcja pierwszego wyboru), skojarzenie z rTMS, monoterapia EW, nieodwracalne MAOI, wykorzystanie nietypowych leków przeciwpsychotycznych lub trójdotyroniny w celu potencjalizacji leczenia (opcja drugiego wyboru). <p><u>VI linia leczenia</u></p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem leków z różnych klas farmakologicznych antydepresyjnych (w monoterapii lub w skojarzeniu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia elektrowstrząsami, skojarzenie z rTMS, wykorzystanie litu w celu potencjalizacji leczenia (opcja pierwszego wyboru), wykorzystanie nietypowych leków przeciwpsychotycznych lub trójdotyroniny w celu potencjalizacji leczenia (opcja drugiego wyboru); • początkowo wykorzystanie litu w celu potencjalizacji leczenia, następnie EW (opcja pierwszego wyboru), skojarzenie z rTMS, wykorzystanie nietypowych leków przeciwpsychotycznych lub lamotryginy lub trójdotyroniny w celu potencjalizacji leczenia (opcja drugiego wyboru); • początkowo potencjalizacja leczenia z wykorzystaniem trójdotyroniny, następnie EW/wykorzystanie litu w celu potencjalizacji leczenia (opcja pierwszego wyboru) lub skojarzenie z powtarzalną przezczaszkową stymulacją magnetyczną, wykorzystanie nietypowych leków przeciwpsychotycznych lub lamotryginy w celu potencjalizacji leczenia (opcja drugiego wyboru); • początkowo potencjalizacja z wykorzystaniem nietypowych leków przeciwpsychotycznych, następnie EW/wykorzystanie litu w celu potencjalizacji leczenia (opcja pierwszego wyboru) lub skojarzenie z rTMS, wykorzystanie lamotryginy lub trójdotyroniny w celu potencjalizacji leczenia (opcja drugiego wyboru).
NICE 2018	<p>Zalecenia dla kolejnych linii leczenia depresji, w przypadku chorego bez odpowiedzi lub z ograniczoną odpowiedzią na leczenie obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocenę czy istnieją jakiegokolwiek czynniki osobiste, społeczne lub fizyczne warunki zdrowotne, które mogą wyjaśniać, dlaczego leczenie nie działa oraz czy dana osoba nie przestrzega planu leczenia, w tym ocenę wszelkich działań niepożądanych leków; • zwiększyć częstotliwość spotkań z lekarzem (w tym liczbę i długość wizyt); • rozważyć przejście na samą terapię psychologiczną: CBT (ang. <i>cognitive behavioral therapy</i> – terapia poznawczo-behawioralna), BA (ang. <i>behavioural activation</i> – aktywacja behawioralna) lub IPT (ang. <i>interpersonal psychotherapy</i> – psychoterapia interpersonalna), w przypadku chorego, który przyjmuje wyłącznie leki przeciwdepresyjne i nie chce kontynuować terapii; • w przypadku chorego, który nie skorzystał z większego wsparcia i bierze wyłącznie leki przeciwdepresyjne i chce kontynuować leczenie przeciwdepresyjne, należy rozważyć zapewnienie dodatkowego wsparcia lekarza i monitorowanie oraz: <ul style="list-style-type: none"> • kontynuację leczenia ze zwiększeniem dawki, jeśli lek jest dobrze tolerowany lub • przejście na lek innej klasy (w tym SSRI, SNRI, TCA lub MAOI) lub • przejście na lek z tej samej klasy, jeśli występują problemy z tolerancją lub • przejście na połączenie terapii psychologicznej (CBT, BA lub IPT) i leków; • przeanalizować potrzebę opieki i leczenia oraz rozważyć skonsultowanie się lub skierowanie osoby do poradni specjalistycznej, jeśli jej objawy upośledzają funkcjonowanie osobiste i społeczne, w przypadku chorego u którego objawy depresji nie ustępują po zwiększeniu dawki leku lub po przejściu na inny lek przeciwdepresyjny po kolejnych 2-4 tygodniach; • w przypadku chorego bez odpowiedzi lub z ograniczoną odpowiedzią po zastosowaniu 2 linii leczenia i który chce kontynuować leczenie przeciwdepresyjne, zaleca się stosowanie wariantów leczenia;

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁵	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorego, który stosuje tylko leki przeciwdepresyjne lub połączenie leków przeciwdepresyjnych i terapii psychologicznej, który nie chce kontynuować terapii psychologicznej, należy rozważyć zmianę na kombinację dwóch różnych klas leków przeciwdepresyjnych (należy skonsultować się ze specjalistą, jeśli objawy znacząco upośledzają funkcjonowanie osobiste i społeczne); w przypadku chorego, nie chce spróbować terapii psychologicznej i chce spróbować kombinacji leków, należy wyjaśnić prawdopodobny wzrost obciążenia skutkami ubocznymi (w tym ryzyko zespołu serotoninowego); w przypadku chorego, który chce spróbować kombinacji leków i jest gotowy zaakceptować zwiększone obciążenie skutkami ubocznymi: <ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć dodanie leku przeciwdepresyjnego innej klasy do początkowego leku (na przykład SSRI z mirtazapiną), w warunkach specjalistycznych lub po konsultacji ze specjalistą, jeśli objawy upośledzają funkcjonowanie osobiste i społeczne; należy pamiętać, że niektóre kombinacje są potencjalnie niebezpieczne i należy ich unikać (na przykład SSRI, SNRI lub TCA z MAOI); należy rozważyć połączenie leku przeciwdepresyjnego z lekiem przeciwpsychotycznym lub litem, w warunkach specjalistycznych lub po konsultacji ze specjalistą, jeśli objawy upośledzają funkcjonowanie osobiste i społeczne, należy mieć świadomość, że escitalopram są związane z wydłużeniem odstępu QTc; w przypadku zmiany sposobu leczenia osoby z depresją, która nie ma odpowiedzi lub ma ograniczoną odpowiedź na wstępną terapię psychologiczną, należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> połączenie terapii psychologicznej z SSRI, na przykład sertralina lub citalopramem lub mirtazapiną, lub przejsięcie na SSRI, na przykład sertralina lub citalopram lub mirtazapiną, jeśli chory chce przerwać terapię psychologiczną; w przypadku chorych z depresją, u których objawy nie zareagowały odpowiednio na połączenie leków i terapii psychologicznej po 12 tygodniach, należy rozważyć inną kombinację leków i terapii psychologicznej.
CANMAT 2016	<p>W przypadku niekompletnej odpowiedzi / braku odpowiedzi na leczenie w ciągu 2-4 tyg. od rozpoczęcia terapii, należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> zoptymalizować dawkowanie leku; zmienić dotychczas stosowany lek przeciwdepresyjny na inny o wyższej skuteczności (escitalopram, mirtazapina, sertralina, wenlafaksyna [Siła dowodów: 1], agomelatyna, citalopram [Siła dowodów: 2])/ II linii (amitryptylina, klomipramina i inne TCA, lewomilnacipran, moklobemid, kwetiapina, selegilina przezskórnie, trazodon, wilazodon) [Siła dowodów: 1] lub III linii (fenelzyna, tranylcypromina, reboksetyna) [Siła dowodów: 1]; dodać kolejny lek: w I linii: aripiprazol, kwetiapina, rysperydon [Siła dowodów: 1], II linii: breksipiprazol, olanzapina [Siła dowodów: 1], bupropion, lit, mirtazapina, mianseryna, modafinil, trijodotyronina [Siła dowodów: 2], III linii: TCA (np. dezypramina) [Siła dowodów: 2], inne leki przeciwdepresyjne, inne stymulanty (metylofenidat, lisdeksamfetamina i inne), zyprazydon [Siła dowodów: 3], w fazie eksperymentalnej jest ketamina [Siła dowodów: 1], natomiast nierekomendowany jest pindolol [Siła dowodów: 1].
BAP 2015	<p>W przypadku niekompletnej odpowiedzi/ braku odpowiedzi na leczenie w ciągu 4-8 tyg. od rozpoczęcia terapii, należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwiększyć dawkę leku [Poziom rekomendacji: C]; zmienić dotychczas stosowany lek przeciwdepresyjny [Poziom rekomendacji: A] na inny z tej samej/ innej klasy leków [Poziom rekomendacji: B]. Inną klasę leków należy rozważyć szczególnie w sytuacji niepowodzenia terapii >1 lekiem z danej klasy [Poziom rekomendacji: D]. Należy rozważyć zastosowanie wenlafaksyny po niepowodzeniu >1 SSRI [Poziom rekomendacji: B]. Preferowane leki, ze względu na nieco wyższą skuteczność, to: klomipramina, wenlafaksyna w dawce ≥ 150 mg, escitalopram w dawce 20 mg, sertralina, amitryptylina lub mirtazapina [Poziom rekomendacji: D];

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁵	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> zastosować dodatkową terapię kolejnym lekiem przeciwdepresyjnym (w I linii: kwetiapina, arypiprazol, lit [Poziom rekomendacji: A]; w II linii: rysperydon [Poziom rekomendacji: A], olanzapina, trijodotyronina, mirtazapina [Poziom rekomendacji: B]) lub innymi lekami: bupropion, buspiron [Poziom rekomendacji: B], lamotrygina, tryptofan, modafinil (podawany w specjalistycznych ośrodkach), leki stymulujące, estrogen (dla kobiet w wieku menopauzalnym), testosteron (u mężczyzn z niskim stężeniem tego hormonu) [Poziom rekomendacji: C]; należy rozważyć dołączenie CBT [Poziom rekomendacji: A]/ innej terapii psychologicznej/behavioralnej o udowodnionej skuteczności [Poziom rekomendacji: D] do obecnie stosowanej farmakoterapii; dodać kolejny lek tj. S-adenozynometioninę/kwasy omega-3/foliany [Poziom rekomendacji: B]/ wdrożyć ćwiczenia fizyczne [Poziom rekomendacji: C]. <p>U chorych opornych na inne terapie należy rozważyć EW [Poziom rekomendacji: C].</p> <p>Przeznaczskowa stymulacja stałoprądowa (tDCS, ang. <i>transcranial direct current stimulation</i>) ma ograniczone zastosowanie w terapii [Poziom rekomendacji: B], nie jest rekomendowana jako standardowa praktyka kliniczna [Poziom rekomendacji: S].</p> <p>Powtarzalna przeznaczskowa stymulacja magnetyczna (rTMS, ang. <i>repetitive transcranial magnetic stimulation</i>) należy rozważyć u chorych nietolerujących innych metod leczenia, którzy nie odpowiedzieli na pierwotnie zastosowaną strategię leczenia [Poziom rekomendacji: D].</p> <p>VNS należy rozważyć u chorych z chroniczną i/lub nawracającą depresją nieodpowiadających na leczenie ≥4 metodami terapii przeciwdepresyjnej [Poziom rekomendacji: C].</p> <p>DBS i metody neurochirurgii ablacyjnej zalecane są jedynie w ramach procesu badawczego w wyspecjalizowanych ośrodkach [Poziom rekomendacji: S].</p>
<p>WFSBP 2013/2015</p>	<p>W przypadku niekompletnej odpowiedzi/ braku odpowiedzi na leczenie, należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwiększyć dawkę leku; zmienić lek przeciwdepresyjny na lek z innej klasy (np. z SSRI na TCA lub o podwójnym mechanizmie działania). Można rozważyć zmianę z SSRI na wenlafaksynę lub tranilcyprominę [Siła dowodów: C; Poziom rekomendacji: 4]. W przypadku zmiany leku antydepresyjnego stosowanego przez długi okres zaleca się stopniowe dostawianie przez okres 1-4 tygodni. W większości przypadków zastosować można zmianę leku na zakładkę, jednak przy zmianie z lub na MAOI należy zachować 2 tygodniowy odstęp między lekami (5 tygodni przy zmianie z fluoksetyny) [Poziom rekomendacji: konsensus]. zmienić lek przeciwdepresyjny na lek z tej samej klasy; zastosować leczenie skojarzone z nowym lekiem przeciwdepresyjnym z innej klasy. Leczenie skojarzone SSRI z mirtazapiną jest rekomendowane w przypadku niepowodzenia monoterapii. Terapia skojarzona wenlafaksyny z mirtazapiną może nasilać działania niepożądane [Siła dowodów: A; Poziom rekomendacji: 2]. dodać kolejny lek, potęgujący działanie antydepresantów, tj. lit, hormony tarczycy, atypowe leki przeciwpsychotyczne. W przypadku niepowodzenia monoterapii zaleca się dodanie do dotychczasowego leczenia litu. Ocenę odpowiedzi należy przeprowadzić po 2-4 tygodniach, w przypadku uzyskania odpowiedzi terapię należy kontynuować przez co najmniej 12 miesięcy. Docelowe stężenie litu w surowicy powinno wynosić 0,6-0,8 mmol/l [Siła dowodów: A; Poziom rekomendacji: 2]. Rozważyć można zastosowanie hormonów tarczycy, jednak należy zachować ostrożność ze względu na możliwe działania niepożądane [Siła dowodów: B; Poziom rekomendacji: 3]. Alternatywę dla litu

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁵	Zalecenia
	<p>stanowią kwetiapina i arypiprazol, potencjalne działania niepożądane obejmują sedację (kwetiapina), przyrost masy ciała (kwetiapina, w mniejszym stopniu arypiprazol) ataksję (arypiprazol) [Siła dowodów: A; Poziom rekomendacji: 2];</p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosować psychoterapię jako dodatek do farmakoterapii [Siła dowodów: B; Poziom rekomendacji: 3]. • zastosować leczenie skojarzone lekiem przeciwdepresyjnym i terapią nefarmakologiczną (np. terapia wczesnego budzenia [Siła dowodów: C; Poziom rekomendacji: 4], EW, terapia światłem). <p>EW należy rozważyć jako I linię leczenia u chorych z ciężką depresją wymagającej szybkiej poprawy, chorych z objawami psychotycznymi, chorych z upośledzeniem psychomotorycznym, chorych odmawiających jedzenia, chorych z przeciwwskazaniami do farmakoterapii (np. kobiety w ciąży) [Siła dowodów: C; Poziom rekomendacji: 4]. Przed przeprowadzeniem zabiegu EW należy dokonać dokładnej oceny chorego przy współpracy z anesteziologiem [Poziom rekomendacji: konsensus].</p> <p>Zastosowanie terapii skojarzonej z benzodiazepinami należy rozważać indywidualnie biorąc pod uwagę możliwe korzyści i działania niepożądane. Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 4-6 tygodni i nie należy go stosować u chorych z uzależnieniem do alkoholu/leków w wywiadzie [Poziom rekomendacji: konsensus].</p> <p>Nie ma obecnie wystarczających dowodów, aby móc wydać rekomendację dotyczącą TMS [Siła dowodów: D; Poziom rekomendacji: 5].</p> <p>U chorych nieodpowiadających na farmakoterapię można rozważyć zastosowanie VNS [Siła dowodów: D; Poziom rekomendacji: 5].</p> <p><u>MDD</u></p> <p><u>MDD z cechami melancholijnymi i hospitalizacja</u></p> <p>W badaniu <i>DUAG</i> znacznie wyższe wskaźniki remisji u osób leczonych klomipraminą w porównaniu z paroksetyną, citalopramem i moklobemidem. Istnieją również dowody na to, że amitryptylina i klomipramina, a także wenlafaksyna mogą być skuteczniejsze niż SSRI w leczeniu chorych z ciężką depresją melancholiczną.</p> <p><u>MDD z nietypowymi cechami</u></p> <p>Istnieją istotne dowody na to, że nieodwracalne MAOI są skuteczne u chorych z depresją z nietypowymi cechami. Metaanaliza wykazała, iż fenelzyna, jak i tranilcypromina okazały się skuteczniejsze niż imipramina u chorych z MDD z nietypowymi cechami. Brakuje badań porównawczych z nowszymi lekami przeciwdepresyjnymi, w tym SSRI, które są pierwszym wyborem w „typowej” depresji.</p> <p><u>Hormony tarczycy</u></p> <p>Istnieją pewne dowody dotyczące skojarzenia SSRI z T3 w celu wzmocnienia początkowego działania przeciwdepresyjnego u chorych z MDD (bez wcześniejszej niewystarczającej odpowiedzi na inne terapie). Wymaga to jednak dalszego potwierdzenia.</p> <p><u>Kwetiapina</u></p> <p>W badaniu RCT wykazano wyższość monoterapii kwetiapiną w zapobieganiu nawrotom MDD podczas leczenia podtrzymującego.</p> <p><u>DBS</u></p> <p>Wstępne wyniki wskazują na możliwość znacznego zmniejszenia objawów MDD opornej na leczenie z wykorzystaniem DBS niektórych regionów mózgu.</p> <p><u>MDD oraz OCD (ang. obsessive – compulsive disorders)</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁵	Zalecenia
	<p>Klomipramina i SSRI (np. fluoksetyna i paroksetyna) wykazały skuteczność w leczeniu OCD i MDD.</p> <p><u>MDD w podeszłym wieku</u></p> <p>MDD w podeszłym wieku jest w wielu przypadkach nierozpoznawana i niedostatecznie leczona, brak wystarczających danych, aby precyzyjnie oszacować skuteczność leków przeciwdepresyjnych u chorych w wieku ≥65 lat. U chorych w podeszłym wieku leczenie w fazie podtrzymującej okazało się skuteczne w porównaniu z placebo.</p> <p><u>Opcje terapeutyczne u chorych z częściową odpowiedzią oraz brakiem odpowiedzi na wstępne leczenie lekiem przeciwdepresyjnym w przypadku MDD</u></p> <p>Do leczenia początkowego należy wybrać lek przeciwdepresyjny (o poziomie rekomendacji 1–5) na podstawie takich czynników, jak: indywidualny wywiad leczenia, objawy i nasilenie epizodu depresyjnego, preferencje chorego, dowody skuteczności w leczeniu długoterminowym, współistniejące choroby psychiczne i medyczne, bezpieczeństwo i tolerancja leczenia, możliwe sposoby zarządzania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>brak tolerancji stosowanego leczenia</u>: przejście na nowy lek przeciwdepresyjny co do którego istnieją dowody na lepszą tolerancję; • <u>niewystarczająca odpowiedź, tolerancja na 2-4-tygodniowe leczenie</u> obecnym lekiem w odpowiednim dawkowaniu, zwiększenie dawki, w stosownych przypadkach (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), po 1-2 tygodniach; • jeżeli początkowo stosowano SSRI, należy dodać presynaptyczny inhibitor autoreceptorów (np. mirtazapinę); • należy rozważyć dodanie psychoterapii w dowolnym momencie leczenia; • <u>potencjalizacja</u>: lit, kwetiapina, arypiprazol (opcje pierwszego wyboru), hormony tarczycy (T3 lub T4), olanzapina (w połączeniu z fluoksetyną) (opcje drugiego wyboru); • <u>zmiana na nowy lek przeciwdepresyjny</u> o potencjale większej skuteczności (np. wenlafaksyna, escitalopram, tranilcypromina); • <u>po potencjalizacji oraz zmianie leczenia</u> należy rozważyć dodanie EW do leczenia.
<p>APA 2010</p>	<p>W przypadku niekompletnej odpowiedzi / braku odpowiedzi na leczenie w ciągu 4-8 tyg. od rozpoczęcia terapii, należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zoptymalizować dawkę obecnie stosowanych leków; • zastosować psychoterapię jako terapię dodaną do leków (terapia behawioralno-poznawcza (CBT, ang. <i>cognitive-behavioral therapy</i>), terapia poznawcza lub psychoterapia interpersonalna (IPT, ang. <i>interpersonal psychotherapy</i>)); • dodać/zmienić lek przeciwdepresyjny na inny lek nie-MAOI z tej samej/ innej klasy (np. SNRI/TCA zamiast SSRI); • potencjalizacja poprzez dodanie kolejnego leku tj. lit/hormony tarczycy/leki przeciwpsychotyczne II generacji/przeciwdrgawkowy/kwasy omega-3/foliiany/psychostymulanty, w tym modafinil. <p>VNS jest opcją terapeutyczną dla chorych, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na co najmniej 4 zastosowane terapie przeciwdepresyjne i/lub EW.</p>
<p>Wytyczne polskie</p>	
<p>PTP i KK 2021</p>	<p>W przypadku depresji lekoopornej należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podczas stosowania leku przeciwdepresyjnego wykonać analizę możliwych przyczyn lekooporności – w wypadku depresji opornej na 2 schematy leczenia można włączyć esketaminę donosową lub ketaminę/esketaminę do leczenia w skojarzeniu z lekiem SSRI/SNRI;

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁵	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • po 4-6 tygodniach, zoptymalizować dawkowanie' • zmienić dotychczas stosowany lek przeciwdepresyjny na inny lek przeciwdepresyjny; • dodać kolejny lek przeciwdepresyjny; • rozważyć zastosowanie potencjalizacji' • rozważyć zastosowanie elektrowstrząsów; • rozważyć zastosowanie innych terapii nefarmakologicznych: przezczaszkowej stymulacji magnetycznej, stymulacji nerwu błędnego lub głębokiej stymulacji mózgu.
Zalecenia KK 2021	<p>W przypadku depresji odpornej na leczenie należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zoptymalizować dawkowanie oraz czas przyjmowania leku przeciwdepresyjnego; • zmienić dotychczas stosowany lek przeciwdepresyjny na lek z innej lub tej samej grupy terapeutycznej. Jeśli stan psychiczny chorego nie wymaga szybkiej zamiany leków, należy stopniowo odstawić pierwszy lek przeciwdepresyjny i po przerwie (okres wymywania= 5 × okres półtrwania leku) włączyć kolejny lek przeciwdepresyjny. Zachowanie odpowiedniego odstępu jest bezwzględnie wskazane w przypadku stosowania inhibitorów monoaminooksydazy z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Gdy stan chorego wymaga bardziej dynamicznej interwencji, wówczas zaleca się zastosowanie metody na zakładkę – po redukcji dawki pierwszego leku przeciwdepresyjnego o połowę dodaje się drugi lek przeciwdepresyjny i stopniowo zwiększa jego dawkę, a następnie odstawia pierwszy preparat. Należy jednak zachować szczególną ostrożność i monitorować występowanie objawów niepożądanych; • dodać kolejny lek przeciwdepresyjny. Ze względu na niekorzystne interakcje i duże ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego należy zachować szczególną ostrożność i monitorować wystąpienie objawów niepożądanych w przypadku łączenia dwóch leków z grupy SSRI lub SNRI, SSRI i SNRI, SNRI i klomipraminy lub SSRI i mirtazapiny. Bezwzględnie przeciwwskazane jest natomiat jednoczesne stosowanie moklobemidu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi wszystkich grup terapeutycznych; • rozważyć zastosowanie potencjalizacji (tj. dołączenie drugiego leku, który nie jest lekiem przeciwdepresyjnym), w tym: węglan litu w dawce początkowej 250 mg na dobę, lewotyroksynę w dawce 25–50 µg/dobę przez 3 tygodnie, lamotryginę w dawce początkowej 25 mg na dobę, atypowe leki przeciwpsychotyczne (olanzapinę w dawce 2,5–5 mg/dobę, aripiprazol w dawce 2–20 mg/dobę, kwetiapinę o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 150–300 mg/dobę), substancje psychostymulujące (metylfenidat w dawce 5–30 mg/dobę, modafinil w dawce 200 mg/dobę), kwasy tłuszczowe omega-3 (EPA w dawce 6 g i DHA w dawce 2 g) lub esketaminę. • rozważyć zastosowanie terapii nefarmakologicznych. Zastosowanie EW można rozważyć w stanach, w których zachodzi potrzeba uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie, takich jak zagrażający życiu epizod ciężkiej depresji, depresja z myślami i tendencjami samobójczymi. Terapie elektrowstrząsową wykorzystuje się także w sytuacjach klinicznych, w których ryzyko stosowania farmakoterapii jest większe niż ryzyko związane z EW, takich jak ciężka depresja lub psychoza w ciąży, depresja u chorego z agranulocytozą czy leukopenią, w przypadku polipragmazji oraz u chorych z lekooporną depresją. Zabiegi wykonuje się zazwyczaj 2–3 razy w tygodniu w serii od 6 do 12 zabiegów. W terapii depresji odpornej na leczenie farmakologiczne zastosowanie znajdują również VNS, głęboka stymulacja mózgu (DBS, ang. <i>deep brain stimulation</i> – głęboka stymulacja mózgu) oraz przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS, ang. <i>transcranial magnetic stimulation</i>). Nie są to jednak metody ogólnodostępne w Polsce. W każdym rodzaju depresji należy rozważyć włączenie oddziaływania psychoterapeutycznego.

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁵	Zalecenia
	Wybór strategii zależy od stanu somatycznego chorego (chorób współistniejących), nasilenia objawów depresji, ryzyka suicydalnego i czynników środowiskowych.
PTP 2017	W przypadku epizodu depresji/nawracającej depresji po niepowodzeniu leczenia zaleca się zwiększenie dawki (do maksymalnej tolerowanej) już stosowanego leku (zazwyczaj SSRI, ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny) i ocenę jego skuteczności po 2 tygodniach. W przypadku dalszego niepowodzenia terapii zalecana jest zmiana leku na inny, o odmiennym mechanizmie działania, zwłaszcza na lek o podwójnym mechanizmie działania (wenlafaksyna/wortioksetyna/duloksetyna) lub NDRI (ang. <i>norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor</i> – inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy, np. bupropion).

CANMAT 2016:

Siła dowodów:

- 1 – dowody pochodzące z metaanalizy z wąskimi przedziałami ufności i/lub co najmniej dwóch badań randomizowanych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) z odpowiednią wielkością próby najlepiej z grupą kontrolną stosującą PLC
- 2 – dowody pochodzące z metaanalizy z szerokimi przedziałami ufności i/lub co najmniej jednego badania randomizowanego z odpowiednią wielkością próby
- 3 – dowody pochodzące z randomizowanych badań z niewielką próbą, kontrolowanych badań prospektywnych, serii przypadków lub wysokiej jakości badań retrospektywnych

BAP 2015:

Siła dowodów:

- I – dowody pochodzące z metaanalizy badań RCT, z co najmniej jednego dużego badania RCT wysokiej jakości lub większej liczby małych badań RCT z powtarzającymi się wynikami
- II – dowody pochodzące z małych badań RCT bez powtarzających się wyników, co najmniej jednego badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub innego rodzaju badania pseudo-eksperymentalnego
- III – dowody pochodzące z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak: badania bez grupy kontrolnej, badania porównawcze, badania korelacyjne, badania kliniczno-kontrolne
- IV – dowody pochodzące z raportów eksperckich, opinii ekspertów lub doświadczenia klinicznego uznanych towarzystw naukowych

Poziomy rekomendacji:

- A – rekomendacja bezpośrednio oparta na dowodach o sile I
- B – rekomendacja bezpośrednio oparta na dowodach o sile II lub rekomendacja ekstrapolowana z dowodów o sile I
- C – rekomendacja bezpośrednio oparta na dowodach o sile III lub rekomendacja ekstrapolowana z dowodów o sile I lub II
- D – rekomendacja bezpośrednio oparta na dowodach o sile IV lub rekomendacja ekstrapolowana z dowodów o sile I, II lub III
- S – standardy dobrej praktyki klinicznej

WFSBP 2013/2015:

Siła dowodów:

- A – pełne dowody pochodzące badań klinicznych z grupą kontrolną
- B – ograniczone dowody pochodzące badań klinicznych z grupą kontrolną

C – dowody pochodzące z badań bez grupy kontrolnej

D – niespójne dowody

Poziomy rekomendacji:

1 – rekomendacja oparta na dowodach o sile A i dobrym stosunku ryzyka do korzyści

2 – rekomendacja oparta na dowodach o sile A i umiarkowanym stosunku ryzyka do korzyści

3 – rekomendacja oparta na dowodach o sile B

4 – rekomendacja oparta na dowodach o sile C

5 – rekomendacja oparta na dowodach o sile D

3.7.1.1. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ z 21 czerwca 2021 r w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 lipca 2021 r.* obecnie w Polsce, w leczeniu depresji finansowane są leki zawierające następujące substancje czynne: fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina (SSRI⁶), wenlafaksyna, duloksetyna (SNRI⁷), agomelatyna, trazodon, tianeptyna, wortioksetyna (atypowe AD), moklobemid (MAOI), amitryptylina, klomipramina, mianseryna (TCA/TeCA⁸), lit (lek normotymiczny), lewotyroksyna (hormon tarczycy), olanzapina, aripiprazol, kwetiapina, rysperydon (nietypowe leki przeciwpsychotyczne), metylofenidat (lek psychostymulujący), lamotrygina (lek przeciwpadaczkowy). Ponadto, w ramach świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień finansowane jest leczenie elektrowstrząsami chorych z zaburzeniami psychicznymi, a w ramach katalogu JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów): wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego.

Poniższa tabela zawiera zestawienie dostępnych w Polsce leków stosowanych u chorych z depresją.

Tabela 6.
Technologie medyczne stosowane w terapii chorych na depresję dostępne obecnie w Polsce

Terapia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
SSRI	Fluoksetyna (np. Andepin®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <u>poziom odpłatności</u>: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).
	Fluwoksamina (np. Fevarin®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <u>poziom odpłatności</u>: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).
	Paroksetyna (np. Parogen®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <u>poziom odpłatności</u>: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).
	Sertralina (np. ApoSerta®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe;

⁶ang. *selective serotonin reuptake inhibitor* – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

⁷ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

⁸ang. *tetracyclic antidepressants* – czterocykliczne leki przeciwdepresyjne

Terapia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<ul style="list-style-type: none"> <u>poziom odpłatności</u>: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).
	Citalopram (np. Aurex 20®)	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Escitalopram (np. Aciprex®)	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
SNRI	Wenlafaksyna (np. Alventa®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe oraz (pozarejestacyjnie) bólowa polineuropatia cukrzycowa i neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy; <u>poziom odpłatności</u>: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).
	Duloksetyna (np. Deprata®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32.2, F32.3, F33.2, F33.3 wg ICD-10); <u>poziom odpłatności</u>: 30%.
	Milnacipran	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
NARI ⁹	Reboksetyna (np. Edronax®)	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Wiloksazyna	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Atypowe AD	Agomelatyna (np. Agolek®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku, lub anhedonii; <u>poziom odpłatności</u>: 30%.
	Trazodon (np. Trittico CR®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <u>poziom odpłatności</u>: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).
	Tianeptyna (np. Atinepte®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <u>poziom odpłatności</u>: 30%.
	Bupropion (np. Wellbutrin XR ¹⁰ ®)	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Mirtazapina (np. Mirtagen®)	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Wortiooksetyna (np. Brintellix®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; <u>poziom odpłatności</u>: 30%.

⁹ ang. *selective noradrenaline reuptake inhibitor* – inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny

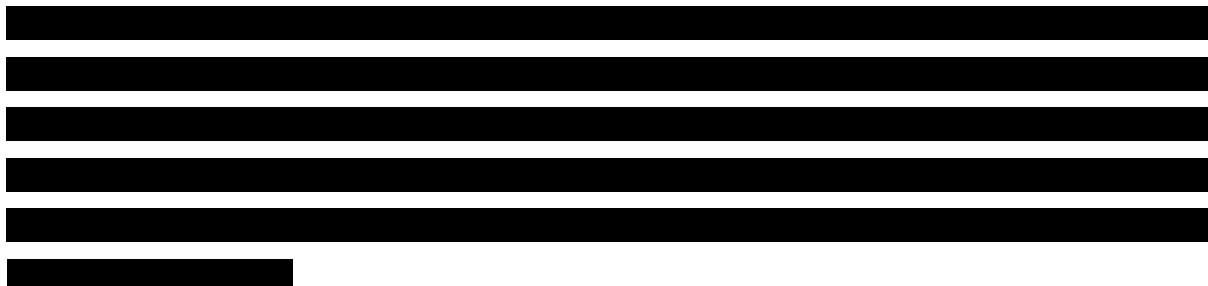
¹⁰ ang. *extended-release* – przedłużone uwalnianie

Terapia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Nefazodon	Lek niedopuszczony do obrotu w Polsce.
MAOI	Moklobemid (np. Aurorix®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <u>poziom odpłatności</u>: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).
	Befloksaton	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce..
	Brofaromina	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
TCA / TeCA	Amitriptylina (np. Amitriptylinum VP®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz (pozarejestacyjnie) neuralgia i ból neuropatyczny; <u>poziom odpłatności</u>: 30%; <u>wskazanie</u>: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <u>poziom odpłatności</u>: bezpłatny do limitu.
	Klomipramina (np. Anafranil®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <u>poziom odpłatności</u>: bezpłatny do limitu.
	Mianseryna (np. Deprexolet®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <u>poziom odpłatności</u>: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).
	Opipramol (np. Pramolan®)	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Doksepina (np. Doxepin Teva®)	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Maprotylina (np. Ludiomil®)	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Imipramina	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Dezypramina	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Nortryptylina	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Leki normotymiczne	Lit (np. Lithium Carbonicum GSK®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <u>poziom odpłatności</u>: bezpłatny do limitu.
Hormony tarczycy	Lewotyroksyna (np. Euthyrox N 25®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: nadczynność tarczycy; <u>poziom odpłatności</u>: ryczałt / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).
Nietypowe leki przeciwpsycho- tyczne	Olanzapina (Anzorin®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa oraz (pozarejestacyjnie) choroba Huntingtona; <u>poziom odpłatności</u>: ryczałt.
	Arypiprazol (Aripiprazole Apotex®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa oraz (pozarejestacyjnie) zespół Tourett'a; <u>poziom odpłatności</u>: ryczałt.

Terapia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Kwetiapina (ApoTiapina®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa oraz (pozarejestacyjnie) zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u chorych z otępieniem; <u>poziom odpłatności</u>: ryczałt.
	Risperidon (Ryspolit®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: schizofrenia oraz (pozarejestacyjnie) zespół Tourett'a; <u>poziom odpłatności</u>: ryczałt.
Leki psychostymulujące	Metylofenidat (Concerta®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia; <u>poziom odpłatności</u>: ryczałt.
	Modafinil	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Leki przeciwpadaczkowe	Lamotrygina (Lamilept®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: padaczka oporna na leczenie, choroba afektywna dwubiegunowa oraz (pozarejestacyjnie) stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy; <u>poziom odpłatności</u>: ryczałt / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).
Kwasy DHA i EPA (np. Omecardin®)		Suplement dopuszczony do obrotu w Polsce, niefinansowany ze środków publicznych.
EW		W ramach świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień: leczenie elektrowstrząsami chorych z zaburzeniami psychicznymi; Kody ICD-10: F20-F39.
VNS		Katalog JGP: A03 Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego.
TMS/rTMS		Brak finansowania ze środków publicznych.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ z 21 czerwca 2021 r w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 lipca 2021 r., Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 204/2020/DSOZ, Katalogu JGP*

3.7.2. Raport *Economica* 2021



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

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].

Okolo 30-40% chorych z MDD nie reaguje na leczenie pierwszego rzutu, w tym na doustne leki przeciwdepresyjne wszystkich klas (SSRI, SNRI, TCA itp.) i/lub psychoterapię. Ponadto, nawet jeśli zastosowane terapie są skuteczne, to czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie często trwa co najmniej cztery tygodnie, co prowadzi do pogłębienia zaburzeń depresyjnych, czy wzrostu wydatków na leczenie [FDA 2019].

Co istotne, nawet w przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie lub remisji choroby, czas trwania odpowiedzi/remisji u chorych z TRD jest krótszy niż obserwowany w populacji z MDD (tj. u chorych, którzy nie spełniają kryteriów TRD). Przykładowo, w badaniu STAR*D – największym badaniu mającym na celu zbadanie tego zagadnienia – częstość występowania nawrotów u chorych z TRD (którzy nie odpowiedzieli na I i II linię leczenia, ale odpowiedzieli

na linię III i IV) była znacznie wyższa niż u chorych z MDD, u których nie wykazano oporności na leczenie (tj. chorych, którzy odpowiedzieli na I i II linię leczenia) [Janssen 2019].

Obecność depresji lekoopornej powoduje liczne obawy 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 zapobiegą wystąpieniu tych epizodów w przyszłości [FDA 2019].

Metody terapii chorych na depresję lekooporną są ograniczone. Obecnie jedynym lekiem zarejestrowanym w Stanach Zjednoczonych w leczeniu chorych na depresję lekooporną jest terapia skojarzona olanzapiną i fluoksetyną (lek Symbyax® niezarejestrowany w EMA). W przypadku dostępnych obecnie metod leczenia, ich zastosowanie może wiązać się z wystąpieniem istotnych działań niepożądanych lub problemami związanymi bezpośrednio z daną interwencją (np. związanymi z koniecznością zastosowania znieczulenia ogólnego, możliwością indukcji drgawek i utratą pamięci w przypadku EW lub koniecznością interwencji chirurgicznej i ryzykiem zakażenia w przypadku VNS). Problem może stwarzać także konieczność częstych wizyt w placówkach opieki zdrowotnej (np. w przypadku TMS) [FDA 2019].

O niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych w zakresie terapii depresji świadczą także opinie ekspertów klinicznych, które przedstawiono w analizach weryfikacyjnych opublikowanych przez AOTMiT. Jak wskazano w dokumencie *AWA duloksetyna 2019*, zdaniem prof. dr hab. M. Jaremy głównymi problemami związanymi ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w depresji jest ich ograniczona skuteczność i zła tolerancja, natomiast zdaniem prof. dr hab. J. Rybakowskiego brak refundacji niektórych leków przeciwdepresyjnych (m.in. duloksetyny). Według prof. Jaremy zwiększenie dostępności do Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej mogłoby poprawić sytuację chorych z ocenianej populacji, natomiast w opinii prof. Rybakowskiego sytuację chorych mogłaby poprawić refundacja duloksetyny. W dokumencie *AWA wortiooksetyna 2019* jako problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia dr hab. n. med. H. Karakuła-Juchnowicz wskazała na konieczność indywidualizacji leczenia biorąc pod uwagę zarówno skuteczność, jak tolerancję zastosowanych leków. Częstą przyczyną przedwczesnego przerwania leczenia jest

występowaniem objawów niepożądanych. Z kolei, prof. dr hab. med. J. Rybakowski wskazał na brak refundacji wortioksetyny i brak szerszej dostępności terapii elektrowstrząsowej.

W dokumencie *ICER 2019* przedstawiono informacje dotyczące niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych w opinii chorych i organizacji chorych. Wskazano m.in. na następujące problemy związane z terapią TRD:

- wielu chorych nie jest w stanie czerpać długotrwałych korzyści z dostępnych terapii, ponieważ tracą one skuteczność lub powodują uporczywe działania niepożądane;
- długotrwałe działania niepożądane niektórych leków obejmują zwiększenie masy ciała i podwyższenie poziomu cukru we krwi i cholesterolu, co skutkuje zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy, nadciśnienia i chorób naczyniowych;
- brak jest wystarczającej wiedzy na temat tego, co powoduje rozwój depresji;
- niemożliwe jest określenie *a priori* na jakie leki może zareagować dany chory; ponadto niektórzy chorzy nie reagują na terapie, których działanie polega na modyfikacji aktywności wszystkich poznanych dotychczas specyficznych neuroprzekazników;
- pozostałe terapie, takie jak EW i rTMS, są skuteczne u wybranych chorych, jednakże ich zastosowanie wiąże się z wysokim odsetkiem nawrotów i może wiązać się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych;
- powszechne metody oceny skuteczności leczenia mogą w niewystarczający sposób odzwierciedlać wpływ MDD na ogólną jakość życia, w tym relacje społeczne, pracę i problemy rodzinne;
- u chorych mogą współwystępować także inne choroby psychiczne, takie jak zaburzenia lękowe, zatem istotna jest ocena terapii MDD także w kontekście współistniejących schorzeń;
- MDD może mieć poważny negatywny wpływ na zdolność do pracy i kwestie społeczno-ekonomiczne.

Biorąc pod uwagę powyższe, esketamina może stanowić cenną opcję terapeutyczną u chorych na TRD. W wywiadzie dla Medexpress prof. Piotr Gałecki, kierownik Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Konsultant Krajowy w dziedzinie Psychiatrii zwrócił uwagę, że esketamina jest pierwszym lekiem dedykowanym osobom cierpiącym na depresję lekooporną. Prof. Gałecki podkreślił, 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 produktu leczniczego jest nie tylko jego

bezpieczeństwo oraz łatwa droga podania (preparat stosuje się bowiem donosowo), ale również, jak wskazał prof. Gałecki, szybkie osiągnięcie redukcji nasilenia objawów depresji [Gałecki 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].

4. Interwencja – esketamina

Produkt leczniczy Spravato® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 18 grudnia 2020 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV. Produkt leczniczy Spravato® dostępny jest w postaci dozownika z przezroczystym, bezbarwnym roztworem wodnym, podawanym w postaci aerozolu do nosa zawierającego chlorowoderek esketaminy w ilości odpowiadającej 28 mg esketaminy.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Spravato®

Kod ATC¹¹	Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki: leki przeciwdepresyjne, inne, kod ATC: N06AX27.
Działanie leku	Esketamina jest enancjomerem S-racemicznej ketaminy. Jest nieselektywnym, niekonkurencyjnym antagonistą receptora N-metylo-D-asparagianu (NMDA), jonotropowego receptora glutaminianu. Esketamina powoduje przejściowy wzrost uwalniania glutaminianu, dzięki antagonizmowi receptora NMDA, co prowadzi do zwiększenia stymulacji receptora kwasu α -amino3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA), a w konsekwencji do zwiększenia sygnalizacji neurotroficznej, co może przyczynić się do przywrócenia funkcji synaptycznej w obszarach mózgu, odpowiedzialnych za regulację nastroju i zachowań emocjonalnych. Przywrócenie neurotransmisji dopaminergicznej w obszarach mózgu zaangażowanych w nagrodę

¹¹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>i motywację oraz zmniejszenie stymulacji obszarów mózgu odpowiedzialnych za anhedonię, może przyczynić się do szybkiej odpowiedzi.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Spravato® w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI) jest wskazany do leczenia dorosłych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Produkt leczniczy Spravato®, stosowany w skojarzeniu z doustną terapią przeciwdepresyjną, jest wskazany u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim epizodem dużego zaburzenia depresyjnego jako intensywne krótkotrwała terapia w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresyjnych, które w ocenie klinicznej stanowią nagły przypadek psychiatryczny.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Produkt leczniczy Spravato® jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez chorego pod bezpośrednim nadzorem pracownika ochrony zdrowia.</p> <p>Sesja leczenia obejmuje podanie donosowe produktu leczniczego Spravato® i okres obserwacji po podaniu produktu. Zarówno podanie jak i obserwację po podaniu produktu leczniczego Spravato®, należy przeprowadzić w odpowiednich warunkach klinicznych.</p> <p><u>Ocena przed leczeniem</u></p> <p>Przed podaniem produktu leczniczego Spravato® należy zbadać ciśnienie krwi chorego. Jeśli wyjściowe ciśnienie krwi jest podwyższone, należy rozważyć ryzyko krótkotrwałego wzrostu ciśnienia krwi i korzyści z leczenia. Nie należy stosować produktu leczniczego Spravato®, jeśli zwiększenie ciśnienia krwi lub ciśnienia śródczaszkowego stanowi poważne zagrożenie.</p> <p>Chorzy z istotnymi klinicznie lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego wymagają dodatkowych środków ostrożności. U tych chorych 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.</p> <p><u>Obserwacja po podaniu</u></p> <p>Po podaniu produktu leczniczego Spravato® należy ponownie zmierzyć ciśnienie po okresie około 40 minut, a następnie zgodnie z potrzebą kliniczną.</p> <p>Ze względu na możliwość sedacji, dysocjacji i zwiększenia ciśnienia krwi chorzy muszą pozostawać pod obserwacją pracownika ochrony zdrowia, dopóki ich stan nie zostanie uznany za klinicznie stabilny i dopuszczający opuszczenie placówki ochrony zdrowia.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><u>Dorośli <65 r.ż.</u></p> <p><i>Indukcja*</i> (tygodnie 1-4.): dawka rozpoczynająca w dniu 1.: 56 mg, kolejne dawki: 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu;</p> <p><i>Faza podtrzymująca**</i>: 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu (tygodnie 5-8.), od tygodnia 9.: 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu.</p> <p><u>Dorośli ≥65 r.ż.</u></p> <p><i>Indukcja*</i> (tygodnie 1-4.): dawka rozpoczynająca w dniu 1.: 28 mg, kolejne dawki***: 28 mg, 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu;</p> <p><i>Faza podtrzymująca**</i>, ***: 28 mg, 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu (tygodnie 5-8.), od tygodnia 9.: 28 mg, 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu.</p> <p>W fazie podtrzymującej zaleca się utrzymanie dawki, którą chory otrzymywał na końcu fazy indukcji. Należy dostosować dawkę w oparciu o skuteczność i tolerancję poprzedniej dawki. Podczas fazy podtrzymującej, w celu utrzymania remisji/odpowiedzi należy indywidualnie dostosować dawkowanie produktu leczniczego Spravato® do najniższej częstości podawania.</p> <p>Chorzy nie powinni przyjmować pokarmów przez co najmniej 2 godziny przed podaniem i płynów co najmniej 30 minut przed podaniem, ponieważ u niektórych chorych mogą wystąpić nudności i wymioty po podaniu produktu leczniczego Spravato®.</p>

	<p>Nie należy stosować donosowego kortykosteroidu lub leku zmniejszającego przekrwienie błony śluzowej nosa na 1 godzinę przed podaniem produktu leczniczego Spravato®.</p> <p>W razie pominięcia 1-2 sesji leczenia, należy wyznaczyć następną sesję zgodnie z dotychczasowym planem i aktualną częstością leczenia. Jeżeli pominięto >2 sesje leczenia, może być konieczne dostosowanie dawki lub częstości podawania (według oceny klinicznej).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby i nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z łagodnymi (klasa A wg Child-Pugh) lub umiarkowanymi (klasa B wg Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby maksymalną dawkę 84 mg należy stosować ostrożnie. Stosowanie produktu leczniczego Spravato® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh) nie jest zalecane.</p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Spravato® jest przeznaczony wyłącznie do stosowania donosowego. Dozownik z aerozolem do nosa jest jednorazowego użytku i dostarcza łącznie 28 mg esketaminy w dwóch rozpyleniach (po jednym do każdego otworu nosowego). Dozownik nie powinien być testowany przed użyciem. Produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania przy użyciu 1 dozownika (dla dawki 28 mg), 2 dozowników (dla dawki 56 mg) lub 3 dozowników (dla dawki 84 mg), z 5 minutową przerwą pomiędzy użyciem każdego dozownika.</p> <p>Jeśli natychmiast po podaniu nastąpi kichanie, nie trzeba stosować dodatkowego dozownika.</p> <p>W przypadku podania obu rozpyleń do tego samego otworu nosowego, nie należy stosować dodatkowego dozownika.</p> <p>Zakończenie stosowania produktu leczniczego Spravato® nie wymaga stopniowego zmniejszania dawki.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Program lekowy Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Decyzję o przepisaniu produktu leczniczego Spravato® powinien podjąć psychiatra.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Zaburzenia neuropsychiatryczne i motoryczne</u></p> <p>W badaniach klinicznych zgłaszano, występowanie senności, sedacji, objawów dysocjacyjnych, zaburzeń percepcji, zawrotów głowy, uczucia wirowania i lęku. Działania te mogą upośledzać uwagę, osąd, myślenie, szybkość reakcji i zdolności motoryczne.</p> <p><u>Depresja oddechowa</u></p> <p>W badaniach klinicznych esketaminy w aerozolu do nosa nie zaobserwowano żadnego przypadku depresji oddechowej, zgłaszano natomiast rzadkie przypadki głębokiej sedacji. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Spravato® z lekami działającymi depresyjnie na OUN może zwiększać ryzyko sedacji. Należy dokładnie obserwować, czy nie występują objawy sedacji i depresji oddechowej.</p> <p><u>Wpływ na ciśnienie krwi</u></p> <p>Produkt leczniczy Spravato® jest przeciwwskazany u chorych, u których wzrost ciśnienia krwi lub ciśnienia śródczaszkowego stwarza poważne ryzyko. Jeśli ciśnienie krwi jest podwyższone przed podaniem produktu leczniczego Spravato®, decyzja o opóźnieniu terapii powinna uwzględniać równowagę korzyści i ryzyka u konkretnego chorego.</p> <p>Po podaniu dawki należy monitorować ciśnienie krwi (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</p>

	<p>doświadczonym w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Chorzy, u których wystąpią objawy przełomu nadciśnieniowego, powinni zostać natychmiast przekazani na oddział intensywnej opieki medycznej.</p> <p><u>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</u></p> <p>Badania na zwierzętach wykazały, że esketamina nie wpływa negatywnie na płodność ani na zdolności rozrodcze.</p> <p>Produkt leczniczy Spravato® nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących antykoncepcji.</p> <p>Badania na zwierzętach wykazały, że ketamina, (mieszanina racemiczna arketaminy i esketaminy), indukuje neurotoksyczność u rozwijających się płodów. Nie można wykluczyć podobnego ryzyka z esketaminą. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Spravato®, należy przerwać leczenie i jak najszybciej poinformować o ryzyku dla płodu i innych opcjach klinicznych/terapeutycznych.</p> <p>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.</p> <p><u>Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn</u></p> <p>Przed podaniem produktu leczniczego Spravato® należy pouczyć chorych, aby nie wykonywali potencjalnie niebezpiecznych czynności, wymagających całkowitej czujności umysłowej i koordynacji ruchowej, tj. prowadzenie pojazdu lub obsługiwane maszyn, aż do następnego dnia po spokojnie przespanej nocy.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Spravato® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Spravato®* [*ChPL Spravato®*]

*pod koniec fazy indukcji należy ocenić dowody korzyści terapeutycznej, aby określić potrzebę kontynuacji leczenia

**konieczność dalszego leczenia należy okresowo oceniać

***wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania esketaminy

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹² wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 5 dokumentów. Wśród odnalezionych rekomendacji jedna była pozytywna (*SMC 2020*), jedna pozytywna warunkowo (*HAS 2020*). Pozostałe organizacje zagraniczne (*CADTH 2020*, *NICE 2020*, *PMAPC 2020*) wydały negatywne rekomendacje dotyczące stosowanie esketaminy u dorosłych chorych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej 2 różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w trwającym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Zgodnie z pismem OT.4231.62.2021.AKP.2 z dnia 22 grudnia 2021 r. rekomendacje zostały uzupełnione o wskazane dwa dokumenty: *PBAC 2021*, *IQWiG 2021*.

W poniższej tabeli przedstawiono listę odnalezionych rekomendacji.

¹² Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

Tabela 8.
Rekomendacje finansowe dla ocenianej interwencji wydane przez zagraniczne organizacje

Rekomendacje finansowe zagranicznych organizacji							
Nazwa organizacji	CADTH	HAS	NICE	PMAPC	SMC	PBAC	IQWiG
Rok wydania	2020	2020	2020	2020	2020	2021	2021
Populacja	Dorośli chorzy na MDD	Dorośli chorzy poniżej 65 r.ż., z opornym na leczenie MDD, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej 2 różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w trwającym ciężkim epizodzie depresyjnym oraz w przypadku przeciwwskazań lub oporności na EW lub chorzy, którzy nie reagują/nie mają dostępu do tej terapii lub odmówili jej przyjęcia.	Dorośli chorzy na depresję oporną na leczenie, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej 2 różne leki przeciwdepresyjne w trwającym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Dorośli chorzy z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej 2 różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w trwającym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Dorośli chorzy z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej 2 różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi i w trwającym epizodzie depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Dorośli chorzy z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej 2 różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w trwającym epizodzie depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Dorośli chorzy z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej 2 różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w trwającym epizodzie depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.
Decyzja	negatywna	częściowo pozytywna	negatywna	negatywna	pozytywna	negatywna	negatywna

<p>Uzasadnienie</p>	<p>CADTH m.in. wskazuje że wyniki przeprowadzonych badań (<i>TRANSFORM</i>) nie wykazały spójnej statystycznie istotnej korzyści ze stosowania esketaminy w połączeniu z nowo rozpoczętym doustnym lekiem przeciwdepresyjnym w porównaniu z PLC w połączeniu z nowo rozpoczętym doustnym lekiem przeciwdepresyjnym w wskazanej populacji.</p>	<p>Esketamina w skojarzeniu z SSRI lub SNRI jest alternatywą leczenia opornej na leczenie MDD. W pozostałych sytuacjach klinicznych nie odgrywa żadnej roli w strategii terapeutycznej.</p>	<p>Wyniki badań klinicznych sugerują, że esketamina w skojarzeniu z SSRI lub SNRI może być skuteczniejsza niż placebo w skojarzeniu z SSRI lub SNRI. Nie jest natomiast jasne, jak skuteczna jest sama esketamina (ze względu na sposób, w jaki przeprowadzono badania). Istnieją również problemy z modelem ekonomicznym, ponieważ nie odzwierciedla on sposobu leczenia depresji lekoopornej ani czasu trwania epizodu depresji.</p>	<p>Obecnie nie zaleca stosowania esketaminy w postaci aerozolu do nosa w leczeniu depresji lekoopornej. To zalecenie zostanie zweryfikowane po opublikowaniu rekomendacji NICE. W międzyczasie leczenie depresji lekoopornej powinno być kontynuowane zgodnie z wytycznymi krajowymi i lokalnym postępowaniem.</p>	<p>W badaniu III fazy z udziałem osób dorosłych (w wieku od 18 do 64 lat) z depresją oporną na leczenie, esketamina z nowo rozpoczętym lekiem przeciwdepresyjnym znacząco obniżyły całkowity wynik w skali MADRS w porównaniu z placebo i nowo rozpoczętym lekiem przeciwdepresyjnym. W kolejnym badaniu III fazy wykazano znacznie niższy wskaźnik nawrotów u chorych, którzy otrzymywali esketaminę z lekiem przeciwdepresyjnym niż placebo z lekiem przeciwdepresyjnym.</p>	<p>PBAC nie rekomenduje stosowania esketaminy w populacji docelowej ponieważ rola esketaminy w aerozolu do nosa w praktyce klinicznej jest niejasna tj.: niepewność dotyczy znaczenia klinicznego obserwowanych korzyści w badaniach klinicznych, niejasna jest optymalna dawka i czas trwania leczenia dla każdego chorego, brak długoterminowego bezpieczeństwa oraz możliwości wystąpienia tolerancji i uzależnienia a także nie jest jasne, w jaki sposób esketamina byłaby odpowiednio zintegrowana z praktyką kliniczną, biorąc pod uwagę podawanie i monitorowanie terapii.</p>	<p>Dodatkowa korzyść ze stosowania esketaminy w populacji docelowej nie została udowodniona, ponieważ nie ma odpowiednich danych dotyczących połączenia z SSRI lub SNRI w porównaniu z ACT (ang. <i>appropriate comparator therapy</i>).</p>
---------------------	---	---	--	--	--	--	--

4.1.2. Refundacja w innych państwach

Na dzień złożenia wniosku - dla produktu leczniczego Spravato® zostały wydane pozytywne rozstrzygnięcia dla finansowania ze środków publicznych leczenia depresji lekoopornej w Belgii, Francji, Luksemburgu, Niemczech, Szkocji, Szwecji oraz we Włoszech.

4.1.3. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹³ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania esketaminy we wskazaniu MDD. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji dla esketaminy, ani we wskazaniu depresja lekooporna.

Na stronie AOTMiT odnaleziono natomiast 12 dokumentów dotyczących leków przeciwdepresyjnych. Szczegółowy opis zamieszczono w Załączniku 9.2.

¹³ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Wybór potencjalnych komparatorów w przypadku depresji lekoopornej wymaga rozważenia zarówno aspektów dotyczących wytycznych klinicznych, aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, jak i dostępnych wyników badań klinicznych oraz rekomendacji zagranicznych organizacji.

Jak wskazano w wytycznych klinicznych przedstawionych w rozdziale 3.7.1, w leczeniu chorych na depresję lekooporną konieczny jest indywidualny dobór terapii. Skuteczność leków przeciwdepresyjnych jest podobna między poszczególnymi grupami i w ich obrębie. Wybór terapii powinien opierać się na przewidywanych działaniach niepożądanych leku i jego tolerancji przez chorego. W związku z powyższym, jako potencjalne komparatory dla esketaminy rozpatrzone mogą zostać wszystkie dostępne leki przeciwdepresyjne.

Zgodnie z zaleceniami Konsultanta Krajowego wyróżnia się pięć głównych strategii postępowania terapeutycznego w przypadku depresji odpornej na leczenie (TRD). Należą do nich:

- 1) optymalizacja dawki i czasu przyjmowania leku przeciwdepresyjnego,
- 2) zmiana leku przeciwdepresyjnego,
- 3) łączenie leków przeciwdepresyjnych,
- 4) potencjalizacja oraz
- 5) terapie nefarmakologiczne.

Wybór strategii zależy od stanu somatycznego chorego (chorób współistniejących), nasilenia objawów depresji, ryzyka suicydalnego i czynników środowiskowych.

Można dokonywać zmiany leczenia na lek z innej lub (rzadziej) z tej samej grupy terapeutycznej. W obu wypadkach skuteczność terapii jest porównywalna, choć wielu badaczy zaleca zamianę leku przeciwdepresyjnego na lek o innym mechanizmie działania np. esketaminę. Również terapia z zastosowaniem leków innych niż przeciwdepresyjne jest jedną ze strategii leczenia, wskazaną do stosowania jako leczenie skojarzone z lekami przeciwdepresyjnymi. Najnowsze wymieniają tu węglan litu, hormony tarczycy, lamotryginę, atypowe leki przeciwpsychotyczne, substancje psychostymulujące, kwasy tłuszczowe omega-3.

Dodatkowo, jako potencjalny komparator można rozważyć elektrowstrząsy (EW), ponieważ zalecane są jako terapia u chorych z ciężkimi epizodami depresyjnymi, u których nie uzyskano odpowiedzi na farmakoterapię oraz u chorych, u których występuje wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa, wymagających szybkiej odpowiedzi na leczenie. Stymulacja nerwu błędnego (VNS) jest formą leczenia, której zastosowanie należy rozpatrzyć po wyczerpaniu innych metod terapii przeciwdepresyjnej. Wspomniana powyżej terapia elektrowstrząsowa (EW) oraz VNS są postrzegane jako komplementarne metody neuromodulacyjne – EW jest stosowana, gdy wymagana jest szybka poprawa, VNS natomiast jest metodą zapewniającą dobrze tolerowane długotrwałe leczenie. Inne metody nefarmakologiczne, takie jak głęboka stymulacja mózgu (DBS) oraz przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS), również znajdują zastosowanie w terapii depresji opornej na leczenie. Jak wskazują najnowsze polskie wytyczne (*Zalecenia KK 2021*) konieczne są jednak dalsze badania w celu określenia optymalnych parametrów leczenia i algorytmów do wdrożenia rTMS na różnych etapach leczenia przeciwdepresyjnego i zapobiegania nawrotom. Psychoterapia oraz inne metody leczenia somatycznego nie są zalecane u wszystkich chorych z ciężkimi epizodami depresyjnymi – ich wybór uzależniony jest od stopnia nasilenia objawów depresyjnych oraz niezwiązanych z pierwotną chorobą (lęki, bezsenność itp.).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz fakt, że wymienione metody terapeutyczne nie zastępują farmakoterapii AD nie będą one stanowiły potencjalnych komparatorów dla esketaminy.

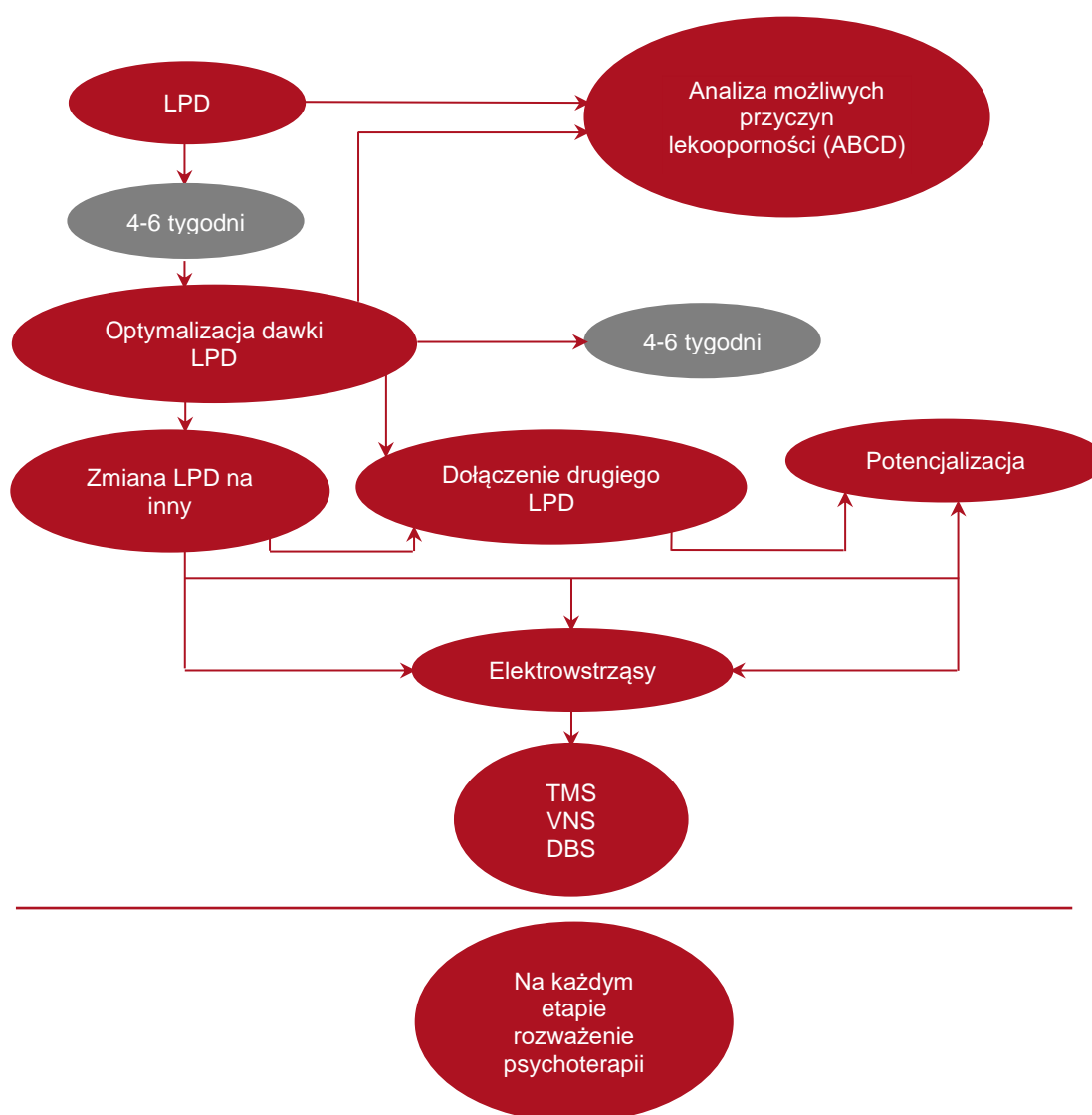
Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych z 2021 roku [*PTP i KK 2021*] w wypadku depresji

lekoopornej na 2 schematy leczenia można włączyć **esketaminę donosową** lub **ketaminę/esketaminę** do leczenia **w skojarzeniu z lekiem SSRI/SNRI**.

Według algorytmu leczenia depresji lekoopornej należy stosować lek przeciwdepresyjny, następnie w przypadku braku odpowiedzi zalecana jest zmiana na inny lek przeciwdepresyjny, następnie dołączenie drugiego leku przeciwdepresyjnego lub potencjalizacja. W przypadku niepowodzenia terapii można rozważyć EW a w ostateczności TMS, VNS lub DBS.

Szczegóły na rysunku poniżej.

Rysunek 2.
Algorytm leczenia depresji lekoopornej



Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTP i KK 2021¹⁴

[Redacted content]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Procentowy udział poszczególnych grup leków przeciwdepresyjnych

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

¹⁴ABCD – czynniki ryzyka lekooporności (A – nieadekwatność terapii, B – behawioralne i zewnętrzne czynniki podtrzymujące chorobę, C – współpraca z chorym, D – diagnoza), AD - lek przeciwdepresyjny; DBS (ang. *Deep Brain Stimulation*) – głęboka stymulacja mózgu; TMS (ang. *Transcranial Magnetic Stimulation*) – przeczaszkowa stymulacja magnetyczna; VNS (ang. *Vagus Nerve Stimulation*) – stymulacja nerwu błędnego

Wśród leków przeciwdepresyjnych najczęściej stosowana jest wenlafaksyna / XR – 22% oraz duloksetyna – 15%. Pozostałe terapie stanowią $\leq 5\%$ udziału w terapii depresji lekoopornej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Procentowy udział poszczególnych grup leków przeciwdepresyjnych

Zastosowana terapia	n=135
wenlafaksyna / XR	22%
duloksetyna	15%
wenlafaksyna /XR + mirtazapina	5%
wortioksetyna	5%
paroksetyna	5%
bupropion	4%
mirtazapina	3%
fluoksetyna	3%
klomipramina	3%
duloksetyna + trazodon	3%
wenlafaksyna / XR + trazodon	2%
moklobemid	2%
mianseryna	2%
escitalopram	2%
wenlafaksyna / XR + fluoksetyna	2%
wenlafaksyna / XR + wortioksetyna + trazodon	2%
duloksetyna + mirtazapina	2%
citalopram	2%
duloksetyna + mianseryna	2%
sertralina	2%
wenlafaksyna / XR + mianseryna	1%
wortioksetyna + trazodon	1%
paroksetyna + mianseryna	1%
bupropion + trazodon	1%
escitalopram + trazodon	1%
citalopram + wenlafaksyna / wenlafaksyna XR	1%
paroksetyna + agomelatyna	0,84%
trazodon + wenlafaksyna / wenlafaksyna XR	0,79%
mianseryna + trazodon	0,63%
fluwoksamina	0,57%
reboksetyna	0,57%
trazodon + reboksetyna	0,57%
klomipramina + trazodon	0,56%

Zastosowana terapia	n=135
paroksetyna + trazodon	0,35%
fluoksetyna + mirtazapina	0,23%
mirtazapina + wenlafaksyna / wenlafaksyna XR	0,23%
wortioksetyna + agomelatyna	0,23%
wortioksetyna + mirtazapina	0,23%
sertralina + mirtazapina	0,22%

Wśród leków wspomagających leczenie depresji najczęściej stosowana jest kwetiapina i klorazepan – po 5%. Pozostałe terapie stanowią $\leq 3\%$ udziału w terapii depresji lekoopornej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Procentowy udział poszczególnych grup leków wspomagających leczenie depresji

Zastosowana terapia	n=135
brak leków wspomagających w terapii	71%
kwetiapina	5%
klorazepan	5%
lamotrygina	3%
zolpidem	3%
melatonina	2%
pregabalina	2%
klonazepam	1%
hydroksyzyna	1%
perazyna	1%
flupentyksol	0,8%
walproinian sodu	0,7%
preparat witaminowy	0,7%
walproinian sodu + lewotyroksyna	0,7%
sulpiryd	0,6%
opipramol + lewomepromazyna	0,6%
witaminowy preparat złożony + kalcyfediol	0,6%
pregabalina + kwetiapina	0,5%
lorazepam	0,2%

5.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W związku z powyższym rozpatrywanymi komparatorami będą leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną, stosowane w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych i zaleceniami klinicznymi oraz leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi, stosowane w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych i zaleceniami klinicznymi.

5.2. Opis komparatorów

Komparatory stanowią leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną oraz leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi (wszystkie stosowane w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi Charakterystykami Produktów

Lecznicych i zaleceniami klinicznymi). Zgodnie z wynikami raportu *Economica 2021* wyróżniono 5 głównych grup leków przeciwdepresyjnych (SSRI, SSNR, MAOI, leki trójpierścieniowe oraz inne leki przeciwdepresyjne).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę grup leków na podstawie ich wybranych przedstawicieli, które stanowią komparatory dla produktu leczniczego Spravato[®] w analizowanym wskazaniu, wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania w Polsce.

Tabela 12
Charakterystyka komparatorów

Komparator	SSRI m.in. fluoksetyna (np. Andepin®)	SNRI m.in. wenlafaksyna (np. Alventa®)	MAOI m.in. moklobemid (np. Aurorix®)	Leki trójpierścieniowe m.in. klomipramina (np. Anafranil®)	Inne przeciwdepresyjne m.in. trazodon (np. Trittico CR®)
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne. Kod ATC: N06AB03	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne. Kod ATC: N06AX16.	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne, inhibitory MAO typu A. Kod ATC: N06AG02.	Grupa farmakoterapeutyczna: nieselektywne inhibitory wychwytu zwrotnego monoamin. Kod ATC: N06AA04	Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, przeciwdepresyjne. Kod ATC: N06AX05.
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	30.04.2004 r. Przedsiębiorstwo Farmaceutyczno-Chemiczne „SYNTEZA” Sp. z o.o.	02.05.2007 r. KRKA, d.d.	26.04.1994 r. MEDA Pharma GmbH & Co.KG	28.03.1994 r. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	21.01.2002 r. Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.
Działanie leku	Fluoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny. Fluoksetyna nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów jak: α_1 , α_2 czy β -adrenergicznych, serotoninergicznych; dopaminergicznych, histaminowych, muskarynowych i receptorów GABA.	Uważa się, że mechanizm działania przeciwdepresyjnego wenlafaksyny u ludzi związany jest z wzmocnieniem aktywności neuroprzebieżników w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania niekliniczne wykazały, że wenlafaksyna i jej główny metabolit, O-demetylowenlafaksyna (ODV), są silnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna również słabo hamuje wychwyty	Moklobemid jest lekiem przeciwdepresyjnym, wpływającym na układ monoaminergicznych neuroprzebieżników mózgowych w drodze odwracalnego hamowania aktywności monaminooksydazy, zwłaszcza typu A. Działanie to powoduje zwolnienie metabolizmu noradrenaliny, dopaminy i serotoniny (5-HT), co prowadzi do zwiększenia ilości tych neuroprzebieżników w przestrzeni pozakomórkowej.	Uważa się, że działanie terapeutyczne klomipraminy polega na hamowaniu zwrotnego wychwytu noradrenaliny (NA) i serotoniny (5-HT), uwalnianych do szczelin synaptycznych, przy czym ważniejszym spośród wyżej wymienionych działań jest hamowanie zwrotnego wychwytu 5-HT. Klomipramina ma szeroki zakres działania, w tym właściwości α_1 -adrenolityczne, cholinolityczne, przeciwhistaminowe oraz przeciwserotoninergiczne	Trazodon jest pochodną triazolopirydyny skuteczną w leczeniu zaburzeń depresyjnych, w tym depresji przebiegającej z lękiem i zaburzeniami snu. Jego działanie terapeutyczne ujawnia się już po około tygodniu leczenia. Trazodon jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny oraz antagonistą receptorów 5-HT ₂ , których aktywacja prowadzi zazwyczaj do bezsenności, lęku, pobudzenia psychoruchowego

Komparator	SSRI m.in. fluoksetyna (np. Andepin®)	SNRI m.in. wenlafaksyna (np. Alventa®)	MAOI m.in. moklobemid (np. Aurorix®)	Leki trójpierścieniowe m.in. klomipramina (np. Anafranil®)	Inne przeciwdepresyjne m.in. trazodon (np. Trittico CR®)
		dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają odpowiedź β -adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i po podaniu przewlekłym. Wenlafaksyna i ODV są bardzo podobne pod względem ich ogólnego działania na zwrotny wychwytywanie neuroprzekaźnika i wiązanie się z receptorami.		(blokowanie receptora 5-HT).	i zaburzeń sfery seksualnej. W przeciwieństwie do innych psychotropowych leków trazodon może być stosowany u chorych z jaskrą i zaburzeniami układu moczowego. Ponadto trazodon nie wywiera działania pozapiramidowego, nie nasila przekąźnictwa adrenergicznego, a także jest pozbawiony działania cholinolitycznego, dzięki czemu nie działa na mięsień sercowy w sposób typowy dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.
Zarejestrowane wskazanie	Fluoksetyna wskazana jest w zaburzeniach depresyjnych, może być również stosowana w leczeniu nerwicy natręctw i bulimii (żarłoczności psychicznej).	Leczenie epizodów dużej depresji. Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji. Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych. Leczenie fobii społecznej. Leczenie lęku napadowego z lub bez towarzyszącej agorafobii.	Zaburzenia depresyjne. Fobia społeczna.	Dorośli: Leczenie stanów depresyjnych o różnej etiologii i symptomatologii, np. 1) endogenne, reaktywne, nerwicowe, organiczne, maskowane oraz inwolucyjne postaci depresji, 2) depresje związane ze schizofrenią oraz zaburzeniami osobowości. Zespoły depresyjne związane z podeszłym wiekiem, w przebiegu przewlekłych stanów bólowych i	Zaburzenia depresyjne o różnej etiologii, w tym depresja przebiegająca z lękiem.

Komparator	SSRI m.in. fluoksetyna (np. Andepin®)	SNRI m.in. wenlafaksyna (np. Alventa®)	MAOI m.in. moklobemid (np. Aurorix®)	Leki trójpierścieniowe m.in. klomipramina (np. Anafranil®)	Inne przeciwdepresyjne m.in. trazodon (np. Trittico CR®)
				<p>przewlekłych chorób somatycznych. Zespoły natręctw. Fobie i napady lęku.</p> <p>Dzieci i młodzież: Moczzenie nocne (tylko u dzieci powyżej piątego roku życia i pod warunkiem wykluczenia przyczyn organicznych).</p>	
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Andepin® podaje się doustnie. W zaburzeniach depresyjnych zalecana jest dawka 20 mg fluoksetyny na dobę. Dawkowanie należy ponownie ocenić i dostosować w razie konieczności po upływie 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a także później, jeśli uzna się to za właściwe ze względów klinicznych.</p>	<p>Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. W przypadku chorych niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej tj. 375 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych. W przypadkach uzasadnionych klinicznie wynikających z ciężkości objawów, zwiększanie dawki może odbywać się w krótszych odstępach, ale nie krótszych niż 4 dni.</p>	<p>Zalecana dawka produktu Aurorix® wynosi 300 mg do 600 mg na dobę, zwykle w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Dawka początkowa wynosi 300 mg na dobę i w przypadku ciężkiej depresji może być zwiększona do 600 mg na dobę. Nie należy zwiększać dawki leku przed upływem pierwszego tygodnia leczenia, ponieważ w tym okresie zwiększa się dostępność biologiczna moklobemidu. Dawkę leku można zmniejszyć w zależności od indywidualnej reakcji chorego na leczenie. Aby w pełni ocenić skuteczność leczenia, produkt leczniczy należy podawać nie krócej niż 4-6 tygodni.</p>	<p>Dawkowanie i sposób podawania powinny być dobrane indywidualnie i dostosowane do stanu chorego. W celu uzyskania optymalnego efektu należy stosować, w miarę możliwości, najmniejszą dawkę. W przypadku konieczności, należy zwiększać ją ostrożnie. Zalecenie to dotyczy zwłaszcza chorych w podeszłym wieku i młodocianych. Wymienione grupy wykazują zwykle większą wrażliwość na produkt leczniczy Anafranil® niż pozostali chorzy. Ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QTc i toksycznego działania na układ serotonergiczny, należy przestrzegać zalecanych dawek produktu leczniczego Anafranil®. W</p>	<p>Dorośli: 75–150 mg na dobę w dawce pojedynczej wieczorem przed snem.</p> <p>Dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. U chorych hospitalizowanych dawkę można zwiększyć do 600 mg na dobę w dawkach podzielonych.</p> <p>Chorzy w podeszłym wieku: Zalecana dawka początkowa u chorych w bardzo podeszłym wieku lub u chorych wyniszczonych wynosi 100 mg na dobę w kilku dawkach podzielonych lub w dawce pojedynczej, podanej wieczorem przed snem. Dawkę można stopniowo zwiększać pod kontrolą lekarza w zależności od tolerancji i</p>

Komparator	SSRI m.in. fluoksetyna (np. Andepin®)	SNRI m.in. wenlafaksyna (np. Alventa®)	MAOI m.in. moklobemid (np. Aurorix®)	Leki trójpierścieniowe m.in. klomipramina (np. Anafranil®)	Inne przeciwdepresyjne m.in. trazodon (np. Trittico CR®)
				<p>przypadku jednoczesnego podania leków wydłużających odstęp QT lub leków działających na układ serotonergiczny zwiększenie dawki produktu leczniczego Anafranil® należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności.</p> <p>Leczenie należy rozpocząć od 1 tabletki powlekanej 25 mg 2-3 razy na dobę lub 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu 75 mg 1 raz na dobę (najlepiej wieczorem).</p> <p>Dawkę dobową należy zwiększać stopniowo do 4-6 tabletek po 25 mg lub 2 tabletek o przedłużonym uwalnianiu po 75 mg podczas pierwszego tygodnia leczenia. W ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 250 mg na dobę. W momencie osiągnięcia wyraźnej poprawy, należy dostosować dawkę dobową do wielkości dawki podtrzymującej, zwykle około 2-4 tabletki powlekane po 25 mg lub 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu 75 mg.</p>	<p>skuteczności, tak jak opisano w dawkowaniu dla dorosłych, jednak zasadniczo nie należy u tych chorych stosować dawek pojedynczych większych niż 100 mg. Mało prawdopodobne jest, aby zaszła konieczność zwiększenia dawki dobowej powyżej 300 mg.</p> <p>Dzieci i młodzież: Nie należy stosować trazodonu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.</p>

Komparator	SSRI m.in. fluoksetyna (np. Andepin®)	SNRI m.in. wenlafaksyna (np. Alventa®)	MAOI m.in. moklobemid (np. Aurorix®)	Leki trójpierścieniowe m.in. klomipramina (np. Anafranil®)	Inne przeciwdepresyjne m.in. trazodon (np. Trittico CR®)
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>W ramach refundacji aptecznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie:</u> choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <p><u>poziom odpłatności:</u> 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).</p>	<p>W ramach refundacji aptecznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie:</u> choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe oraz (pozarejestryjnie) bólowa polineuropatia cukrzycowa i neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy; <p><u>poziom odpłatności:</u> 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).</p>	<p>W ramach refundacji aptecznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie:</u> choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <p><u>poziom odpłatności:</u> 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).</p>	<p>W ramach refundacji aptecznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie:</u> choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <p><u>poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu.</p>	<p>W ramach refundacji aptecznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie:</u> choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <p><u>poziom odpłatności:</u> 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Andepin®*, *Alventa®*, *Aurorix®*, *Anafranil®*, *Trittico CR®* oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 21.06.2021 r.* [Obwieszczenie MZ 2021]

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla esketaminy w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- nasilenie objawów depresji (określone z wykorzystaniem skali MADRS);
- remisja i odpowiedź na leczenie;
- jakość życia;
- remisja i odpowiedź na leczenie
- profil bezpieczeństwa.

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.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji

długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem 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 [Rozporządzenie MZ 2021] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.2 [Higgins 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz – PICOS

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów w leczeniu dorosłych chorych z depresją lekooporną. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej

analizy bezpieczeństwa ADA oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS określonym w poniższej tabeli.

Tabela 13.
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. ¹⁵	Inna niż wymieniona
Komparatory ¹⁶	Leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną, stosowane w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi <i>Charakterystykami produktów leczniczych</i> i zaleceniami klinicznymi. Komentarz (2): szczegółowy opis grup leków 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).	

¹⁵ 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.

¹⁶ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	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.	
	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.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe

dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną 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 leków¹⁷ (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla esketaminy stosowanej w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne są następujące badania:

Krótkoterminowe – 4 tyg.:

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

Długoterminowe:

- *SUSTAIN-1 (Daly 2019);*
- *SUSTAIN-2 (Wajs 2020).*

¹⁷ 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

Wymienione badania najprawdopodobniej będą mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

9. Załączniki

9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 14.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

9.2. Rekomendacje AOTMiT dla leków przeciwdepresyjnych

Tabela 15.
Rekomendacje dla leków stosowanych w leczeniu depresji

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania	Wskazanie	Rekomendacja (data/decyzja)
Wortioksetyna	Rekomendacja Prezesa [AOTMiT RP Brintellix 2019]	2019	duże epizody depresyjne u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy SSRI lub z grupy SNRI	Rekomendacja nr 22/2019 z dnia 5 kwietnia 2019 r. pozytywna warunkowa
	Rekomendacja Prezesa [AOTMiT RP Brintellix 2017]	2017	duże epizody depresyjne u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI	Rekomendacja nr 64/2017 z dnia 30 października 2017 r. negatywna
Duloksetyna	Rekomendacja Prezesa [AOTMiT RP Depratal 2019]	2019	duże zaburzenia depresyjne o ciężkim nasileniu (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10)	Rekomendacja nr 20/2019 z dnia 3 kwietnia 2019 r. pozytywna warunkowa
	Stanowisko Rady Konsultacyjnej [AOTMiT SRK Cymbalta 2010]	2010	epizody dużej depresji oraz zaburzenia lękowe uogólnione	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 62/19/2010 z dnia 7 września 2010 r. negatywne
	Stanowisko Rady Konsultacyjnej [AOTMiT SRK Cymbalta 2009]	2009	epizody dużej depresji	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 7/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r. negatywna

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania	Wskazanie	Rekomendacja (data/decyzja)
Agomelatyna	Rekomendacja Prezesa [AOTMiT RP Valdoxan 2014]	2014	leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii	Rekomendacja nr 104/2014 z dnia 31 marca 2014 r. pozytywna
	Stanowisko Rady Przejrzystości [AOTMiT SRP Valdoxan 2012]	2012	duże epizody depresyjne	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2012 z dnia 27 lutego 2012 r. negatywne/pozytywne
Tianeptyna	Rekomendacja Prezesa 2012 [AOTMiT RP Coaxil 2012]	2012	zespoły depresyjne	Rekomendacja nr 1/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. pozytywna
Citalopram	Stanowisko Rady Konsultacyjnej [AOTMiT SRK Citaxin 2010]	2010	epizody dużej depresji oraz zaburzenia lękowe uogólnione	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 61/19/2010 z dnia 7 września 2010 r. negatywne
Escitalopram	Stanowisko Rady Konsultacyjnej [AOTMiT SRK Mozarin 2010]	2010	epizody dużej depresji	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 30/11/2010 z dnia 10 maja 2010 r. negatywne
Bupropion	Stanowisko Rady Konsultacyjnej [AOTMiT SRK Welbutrin 2009]	2009	depresja typu MDD	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. negatywne
Trazodon	Stanowisko Rady Konsultacyjnej [AOTMiT SRK Trittico 2009]	2009	depresja	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2/18/2009 z dnia 21 września 2009 r. pozytywne

10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja zaburzeń depresyjnych wg DMS-55 i ICD-10 (na podstawie <i>BAP 2015</i>)	14
Tabela 2. Klasyfikacja zaburzeń depresyjnych wg ICD-11 [ICD-11].....	15
Tabela 3. Kryteria rozpoznania poszczególnych epizodów depresyjnych wg ICD-10.....	24
Tabela 4. Skrócone kryteria DSM-5.....	26
Tabela 5. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia depresji lekoopornej.....	43
Tabela 6. Technologie medyczne stosowane w terapii chorych na depresję dostępne obecnie w Polsce.....	54
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Spravato®	62
Tabela 8. Rekomendacje finansowe dla ocenianej interwencji wydane przez zagraniczne organizacje	67
Tabela 9. Procentowy udział poszczególnych grup leków przeciwdepresyjnych.....	72
Tabela 10. Procentowy udział poszczególnych grup leków przeciwdepresyjnych.....	73
Tabela 11. Procentowy udział poszczególnych grup leków wspomagających leczenie depresji.....	74
Tabela 12 Charakterystyka komparatorów	77
Tabela 13. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	85
Tabela 14. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	89
Tabela 15. Rekomendacje dla leków stosowanych w leczeniu depresji.....	90

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Czynniki mogące wpływać na brak skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego.....	18
Rysunek 2. Algorytm leczenia depresji lekoopornej.....	71

12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
APA 2019a	American Psychological Association, Depression Assessment Instruments, https://www.apa.org/depression-guideline/assessment , (data dostępu: 10.12.2020 r.)
Bergfeld 2018	Bergfeld I.O., Mantione M., Figue M. i in., <i>Treatment-resistant depression and suicidality</i> , J Affect Disord. 2018; 235:362-367
ChPL Alventa®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alventa®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Alventa_75.pdf (data dostępu: 05.07.2021 r.)
ChPL Andepin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Andepin®, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Andepin_kaps_tw_20_mg_10655.pdf (data dostępu: 05.07.2021 r.)
ChPL Aurorix®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aurorix®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Aurorix_tab_pow_150.pdf (data dostępu: 05.07.2021 r.)
ChPL Anafranil®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anafranil®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Anafranil_tab_pow_10_25_.pdf (data dostępu: 05.07.2021 r.)
ChPL Trittico CR®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trittico CR®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Trittico_CR_tab_o_przed_uwaln_75_150.pdf (data dostępu: 05.07.2021 r.)
ChPL Spravato®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spravato®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 29.04.2021 r.)
Dudek 2013	Dudek D., <i>Optymalizacja leczenia depresji</i> , Psychiatria po Dyplomie 2013; 5:27-32
Economica 2021	ECONOMEDICA – Depresja lekooporna. PREZENTACJA WYNIKÓW DLA RADY NAUKOWEJ, 8 kwietnia 2021 r., PEX PharmaSequence
Economica 2021a	ECONOMEDICA – Depresja lekooporna. Obciążenie chorobą chorych i ich bliskich, 2021 r., PEX PharmaSequence
FDA 2019	U.S. Food and Drug Administration, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, Esketamine nasal spray, FDA 2019
Fekadu 2016	Fekadu N., Shibeshi W., Engidawork E., <i>Major Depressive Disorder: Pathophysiology and Clinical Management</i> , <i>Depress Anxiety</i> , 6:1, 2016
Fried 2017	Fried E.I., Chekroud A.M., <i>Treatment-resistant depression: clarifications and important steps forward</i> , 2017
Galecki 2021	Galecki P., Bliźniewska-Kowalska K., <i>Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii</i> , <i>Psychiatr. Pol.</i> 2021; 55(1): 7–21
Galecki 2021a	Galecki P., Postęp terapeutyczny – szanse dla pacjentów. Wyzwania dla systemu. Perspektywa czasu pandemii, https://www.medexpress.pl/jaka-jest-przydatnosc-leczenia-esketamina-pacjentow-z-depresja-lekooporna/81578 (data dostępu: 01.07.2021 r.)
Gutierrez-Rojas 2020	Gutiérrez-Rojas L., Porrás-Segovia A., Dunne H. i in. <i>Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review</i> , <i>Braz J Psychiatry</i> . 2020; 42(6):657-672
Hasin 2018	Hasin D.S., Sarvet A.L., Meyers J.L. i in., <i>Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States</i> , <i>JAMA Psychiatry</i> . 2018; 75(4):336-346
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.)
ICD-11	Jedenasta wersja Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health

Referencja	Opis bibliograficzny
	Problems – ICD-11, https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f1563440232 , (data dostępu 30.06.2021 r.)
IZWOZ 2014	Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, <i>Depresja- analiza kosztów ekonomicznych i społecznych</i> , Uczelnia Łazarskiego, 2014
Janssen 2019	Janssen Research & Development, LLC, <i>Advisory Committee Briefing Document, Esketamine Nasal Spray for Patients with Treatment-resistant Depression</i> , JNJ-54135419 (esketamine), 2019
Jarema 2015	Jarema M. (red.), <i>Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych</i> . Via Medica Gdańsk 2015
Jarema 2016	Jarema M. (red.), <i>Psychiatria. Podręcznik dla studentów medycyny.</i> , PZWL Warszawa 2016
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 03.12.2020 r.)
Krawczyk 2020	Krawczyk P., Święcicki Ł., ICD-11 vs. ICD-10 – przegląd aktualizacji i nowości wprowadzonych w najnowszej wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób WHO, <i>Psychiatr. Pol.</i> 2020; 54(1): 7–20
Matsunaga 2010	Matsunaga M., Okamoto Y., Suzuki S., i in., <i>Psychosocial functioning in patients with Treatment-Resistant Depression after group cognitive behavioral therapy</i> , <i>BMC Psychiatry.</i> , 2010;10:22
Kokoszka 2020	Kokoszka A., <i>Zaburzenia depresyjne</i> , <i>Medycyna praktyczna, Interna</i> 2020, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.21.3 . (data dostępu 30.06.2021 r.)
Morris 2012	<i>Electronic-Measurement Based Care for Major Depressive Disorder - Tabular View - ClinicalTrials.gov</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01583998 (data dostępu: 10.12.2020 r.)
MSD-5 2013	American Psychiatric Association, <i>DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS (FIFTH EDITION)</i> , https://cdn.website-editor.net/30f11123991548a0af708722d458e476/files/uploaded/DSM%2520V.pdf (data dostępu: 04.12.2020 r.)
NFZ 2020	Narodowy Fundusz Zdrowia, <i>NFZ o zdrowiu Depresja</i> , Warszawa, 2020
Ng 2016	Ng C.W.M., How C.H., Ng Y.P., <i>Major depression in primary care: making the diagnosis</i> , <i>Singapore Med J</i> , 57(11): 591-597, 2016
NICE 2020	National Collaborating Centre for Mental Health, <i>The NICE guideline on the treatment and Management of depression in adults</i> , No. 90., 2020
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.
Orzechowska 2017	Orzechowska A. (red.), <i>Nawracające zaburzenia depresyjne – etiologia, diagnoza i terapia</i> , 2017
Pandarakalam 2018	Pandarakalam J.P., <i>CHALLENGES OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION</i> , <i>Psychiatria Danubina</i> 2018; 30(3):273-284
Pełka-Wysiecka 2014	Pełka-Wysiecka J., Samochowiec J., <i>Depresja – czy faktycznie zróżnicowana farmakoterapia?</i> , <i>Psychiatria</i> 2014, tom 11, nr 3, 141–147
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> 2019; 176(6):428-438
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzeniu 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

Referencja	Opis bibliograficzny
	spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Skrzyński 2011	Skrzyński W., <i>Wybrane zagadnienia psychologii klinicznej.</i> , Warszawa 2011, https://pedagogium.pl/dokumenty/materialy/Materialy_Skrzynski.pdf (data dostępu: 22.04.2021 r.)
Swainson 2019	Swainson J., Thomas R.K., Archer S. i in., <i>Esketamine for treatment resistant depression.</i> Expert Rev Neurother. 2019; 19(10):899-911
ten Have 2017	ten Have M., Penninx B. W. J. H., Tuithof M., i in., <i>Duration of major and minor depressive episodes and associated risk indicators in a psychiatric epidemiological cohort study of the general population</i> , Acta Psychiatr Scand, 1–13, 2017
Tracz-Dral 2019	Tracz-Dral J. <i>Zdrowie psychiczne w Unii Europejskiej</i> , Kancelaria Senatu, Warszawa 2019
Ustawa 2011	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
WHO 2020	https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1 (data dostępu: 03.12.2020 r.)
WHO 2018	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf
Wielgus 2017	Wielgus A., <i>Depresja a życie rodzinne</i> , Studia Bobolanum nr 1, 155-175, 2017
ZUS 2021	https://www.zus.pl/o-zus/aktualnosci/-/publisher/aktualnosc/1/w-2020-r_-najwiecej-zwolnien-lekarskich-wystawiono-w-marcu-i-pazdzierniku/3968073 (data dostępu: 21.07.2021 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AOTMiT RP Brintellix 2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, <i>Rekomendacja nr 64/2017 z dnia 30 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Brintellix, wortioksetyna, tab. pow. 10 mg, 28 tabl., we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI</i>
AOTMiT RP Brintellix 2019	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, <i>Rekomendacja nr 22/2019 z dnia 5 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Brintellix (wortiooksetyna) we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors)</i>
AOTMiT RP Coaxil 2012	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, <i>Rekomendacja nr 1/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, świadczenia opieki zdrowotnej – leczenie zespołów depresyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego tianeptinum (Coaxil®)</i>
AOTMiT RP Depratal 2019	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, <i>Rekomendacja nr 20/2019 z dnia 3 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Depratal (duloksetinum) we wskazaniu: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3)</i>
AOTMiT RP Valdoxan 2014	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, <i>Rekomendacja nr 104/2014 z dnia 31 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Valdoxan, agomelatynum, tabl. powł., 25 mg, 28 tabl., we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedoni</i>
AOTMiT SRK Citaxin 2010	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT, <i>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 61/19/2010 z dnia 7 września 2010 r. w sprawie zasadności finansowania preparatu citalopram (Citaxin®) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz zaburzeń lękowych uogólnionych, w ramach wykazu leków refundowanych</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT SRK Cymbalta 2009	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT, <i>Stanowisko nr 7/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r. w sprawie finansowania duloksetyny (Cymbalta®) w leczeniu epizodów dużej depresji</i>
AOTMiT SRK Cymbalta 2010	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT, <i>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 62/19/2010 z dnia 7 września 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku duloksetyna (Cymbalta®) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych, jako świadczenia gwarantowanego</i>
AOTMiT SRK Mozarin 2010	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT, <i>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 30/11/2010 dnia 10 maja 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku escytalopram (Mozarin®) w leczeniu depresji, jako świadczenia gwarantowanego</i>
AOTMiT SRK Trittico 2009	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT, <i>Stanowisko nr 3/2/18/2009 z dnia 21 września 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych chlorowodoru trazodonu o przedłużonym uwalnianiu (Trittico CR®) w leczeniu depresji</i>
AOTMiT SRK Wellbutrin 2009	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT, <i>Stanowisko nr 8/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania chlorowodoru bupropionu (Wellbutrin XR®) w leczeniu depresji typu MDD (major depression disorder)</i>
AOTMiT SRP Valdoxan 2012	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2012 z dnia 27 lutego 2012 r. w zakresie zakwalifikowania/niezasadności zakwalifikowania leku Valdoxan® (agomelatinum) we wskazaniu: „leczenie dużych epizodów depresyjnych”, jako świadczenia gwarantowanego</i>
APA 2010	Gelenberg A.J., Freeman M.P., Markowitz J.C. i in., <i>PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Major Depressive Disorder Third Edition</i> , APA 2010
APA 2019	McQuaid J.R., Lin E.H., Barber J.P. i in., <i>APA GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF DEPRESSION – Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts American Psychological Association Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders</i> , APA 2019
BAP 2015	Cleare A., Pariente C.M., Young A.H. i in., <i>Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines</i> , Journal of Psychopharmacology 2015, 29(5):459–525
CADTH 2020	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH COMMON DRUG REVIEW CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation, <i>ESKETAMINE (SPRAVATO — JANSSEN INC.) Indication: For the treatment of major depressive disorder in adults</i> , CADTH 2020
CANMAT 2016	Kennedy S.H., Lam R.W., McIntyre R.S. i in., <i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments</i> , The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie 2016; 61(9) :540-560
FABPN 2019	Bennabi D., Charpeaud T., Yrondi A. i in., <i>Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental</i> , BMC Psychiatry 2019; 19:262
HAS 2020	Haute Autorite de Sante, <i>TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION – esketamine SPRAVATO 28 mg nasal spray, solution</i> , HAS 2020
IQWiG 2021	IQWiG Reports 2021 – Commission No. A21-24. <i>Esketamine(treatment-resistant major depressive disorder) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1</i>
Kasper 2020	Kasper S., Cubala W. J., Fagiolini A., i in. <i>Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: basic science, evidence-based knowledge and expert guidance</i> . The World Journal of Biological Psychiatry 2021, 22(6): 468-482.
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Appraisal consultation document Esketamine for treating treatment-resistant depression</i> , NICE 2020

Referencja	Opis bibliograficzny
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, Consultation draft, Depression in adults: treatment and management – Full guideline, NICE Guideline – Methods, evidence and recommendations 2018
PBAC 2021	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, ESKETAMINE, Nasal spray solution 28 mg, Spravato®, Janssen-Cilag Pty Ltd., PBAC 2021
PMAPC 2020	The Pan Mersey Area Prescribing Committee, ESKETAMINE nasal spray solution (Spravato®) for treatment-resistant depression, PMAPC 2020
PTP 2017	Piotrowski P., Gondek T.M., Rymaszewska J. i in., <i>Guidelines of the Polish Psychiatric Association – Wrocław Division, the Polish Society of Family Medicine and the College of Family Physicians in Poland for diagnosis and treatment of depressive disorders in primary health care</i> , Family Medicine & Primary Care Review 2017; 19(3):335–346
PTP i KK 2021	Samochowicz J., Dudek D., Kucharska-Mazur J. i in., <i>Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających – wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych</i> , Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST 2021; 220:1–25
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium, SMC2258 – esketamine 28mg nasal spray, solution (Spravato®) Janssen-Cilag Ltd, SMC 2020
WFSBP 2015	Bauer M., Severus E., Köhler S. i in., <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder-Update 2015</i> , The World Journal of Biological Psychiatry 2015; 16:76-95
WFSBP 2013	Bauer M., Pfennig A., Severus E. i in., <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders</i> , The World Journal of Biological Psychiatry 2013; 14:334–385
Zalecenia KK 2021	Gałecki P., Bliźniewska-Kowalska K., <i>Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii</i> , Psychiatr. Pol. 2021; 55(1): 7–21