



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Spravato (esketamina)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą
(ICD-10: F33.1, F33.2)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.62.2021

Data ukończenia: 10 marca 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1781).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ACT	odpowiedni komparator (ang. appropriate comparator therapy)
AD	lek antydepresyjny
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGO	agomelatyna
AKL	analiza kliniczna
AMI	amitryptylina
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	analiza wpływu na budżet
BUP	bupropion
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIT	citalopram
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DUL	duloksetyna
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESC	escitalopram
ESK	esketamina
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FLK	fluoksetyna
FLW	fluwoksamina
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GHCS & FJC	German Health Care System and the Federal Joint Committee
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HAS	Haute Autorité de Santé
HCN	Health Council of the Netherlands
HIQA	Health Information and Quality Authority
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis) w populacji kobiet/dziewcząt, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego przed szczepieniem
ITT-naive	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis) w populacji kobiet/dziewcząt DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki
KLO	klomipramina
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, z późn. zm.)
LSMD	różnica średnich najmniejszych kwadratów (least squares mean difference)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MDD	duża depresja (ang. major depressive disorder)
MDE	duży epizod depresyjny (ang. major depressive episode)
MIA	mianseryna
MIR	mirtazapina
MOK	moklobemid
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIPH	Norwegian Institute of Public Health
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NPS	Narodowy Program Szczepień
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAR	paroksetyna
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo

PMAPC	The Pan Mersey Area Prescribing Committee
PO	poziom odpłatności
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
REB	reboksetyna
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SER	sertralina
SMC	Scottish Medicines Consortium
SNRI	inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor)
SSRI	selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIA	tianeptyna
TRA	trazodon
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WEN	wenlafaksyna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WOR	wortiooksetyna
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	43

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43
4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	59
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	60
5.4.	Komentarz Agencji	60
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	62
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	62
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	69
6.4.	Komentarz Agencji	69
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	72
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	73
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	78
11.	Kluczowe informacje i wnioski	79
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	83
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	90
14.	Źródła.....	91
15.	Załączniki.....	93
15.1.	Analizy HTA.....	93
15.2.	Wykaz produktów leczniczych	93

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 02-12-2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2805.2021.11.KKL

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Spravato, Esketaminum, Aerosol do nosa, roztwór, 28 mg, 1, fiol. 2 dawki, kod GTIN: 05413868117400
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”,
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 02.12.2021 r., znak PLR.4500.2805.2021.11.KKL (data wpływu do AOTMiT: 02.12.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Spravato, Esketaminum, Arozol do nosa, roztwór, 28 mg, 1, fiol. 2 dawki, kod GTIN: 05413868117400,

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, tj. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.12.2021 r., znak OT.4231.62.2021.AKP.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.01.2022 r. pismem z dnia 19.01.2022 r.

Ze względu na to, że po przekazanych uzupełnieniach analizy nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, wezwano wnioskodawcę o ponowne uzupełnienie analiz pismem z dnia 25.01.2022 r., znak OT.4231.62.2021.AKP.14. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.02.2022 r. pismem z dnia 17.02.2022 r.

Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdz. 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ Spravato (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej. Analiza kliniczna. MAHTA Sp. z o.o. Wersja 1.1. Warszawa, 11.02.202 r.
- ██████████ Spravato (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej. Analiza kliniczna. MAHTA Sp. z o.o. Wersja 1.1. Warszawa, 11.02.202 r.
- ██████████ Spravato (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 14.01.2022 r.
- ██████████ Spravato (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 14.01.2022 r.
- ██████████ Spravato (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 14.01.2022 r.
- Spravato (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej. Aneks do raportu. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 15.02.2022 r.
- Odpowiedź wnioskodawcy z dn. 19.01.2022 r. na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych z dn. 22.12.2021 r., znak OT.4231.62.2021.AKP.2.
- Odpowiedź wnioskodawcy z dn. 17.02.2022 na pismo ws. ponownego wezwania do uzupełnienia analiz ze względu na niespełnienie wymagań minimalnych z dn. 25.01.2022 r. znak OT.4231.62.2021.AKP.14.

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Spravato, Aeroszol do nosa, roztwór, 28 mg, 1, fiol. 2 dawki, kod GTIN: 05413868117400
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki: leki przeciwdepresyjne, inne, kod ATC: N06AX27.
Substancja czynna	Esketamina
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10:F33.1,F33.2)”
Dawkowanie	<p>Decyzję o przepisaniu produktu leczniczego Spravato powinien podjąć psychiatra.</p> <p>Produkt leczniczy Spravato jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta 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>Należy zbadać ciśnienie krwi pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Spravato.</p> <p>Jeśli wyjściowe ciśnienie krwi jest podwyższone, należy rozważyć ryzyko krótkotrwałego wzrostu ciśnienia krwi i korzyści z leczenia produktem leczniczym Spravato. Nie należy stosować produktu leczniczego Spravato, jeśli zwiększenie ciśnienia krwi lub ciśnienia śródczaszkowego stanowi poważne zagrożenie.</p> <p>Pacjenci z istotnymi klinicznie lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego wymagają dodatkowych środków ostrożności. U tych pacjentów 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 pacjenci 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>Duże zaburzenie depresyjne, oporne na leczenie</u></p> <p>(...) W fazie podtrzymującej zaleca się utrzymanie dawki, którą pacjent otrzymuje na końcu fazy indukcji.</p> <p>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><u>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Spravato u dorosłych <65 lat z dużym zaburzeniem depresyjnym opornym na leczenie:</u></p> <p>Faza indukcji – tygodnie 1-4.: Dawka rozpoczynająca w dniu 1.: 56 mg; kolejne dawki: 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu. Pod koniec fazy indukcji należy ocenić dowody korzyści terapeutycznej, aby określić potrzebę kontynuacji leczenia.</p> <p>Faza podtrzymująca: Tygodnie 5-8.: 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu; Od Tygodnia 9.: 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu. Konieczność dalszego leczenia należy okresowo oceniać.</p> <p><u>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Spravato u dorosłych ≥65 lat z dużym zaburzeniem depresyjnym opornym na leczenie</u></p>

	<p>Tygodnie 1-4.: Dawka rozpoczynająca w dniu 1.: 28 mg; Kolejne dawki: 28 mg, 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg. Pod koniec fazy indukcji należy ocenić dowody korzyści terapeutycznej, aby określić potrzebę kontynuacji leczenia.</p> <p>Faza podtrzymująca: Tygodnie 5-8.: 28 mg, 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg; Od Tygodnia 9.: 28 mg, 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg. Konieczność dalszego leczenia należy okresowo oceniać.</p> <p>Po zmniejszeniu nasilenia objawów depresyjnych zaleca się leczenie przez co najmniej 6 miesięcy.</p>
Droga podania	<p>Podanie donosowe.</p> <p>Produkt leczniczy Spravato jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta pod bezpośrednim nadzorem pracownika ochrony zdrowia.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Esketamina jest enancjomerem S-racemicznej ketaminy. Jest nieselektywnym, niekonkurencyjnym antagonistą receptora N-metylo-D-asparagianinu (NMDA), jonotropowego receptora glutaminianu.</p> <p>Dzięki antagonizmowi receptora NMDA, esketamina powoduje przejściowy wzrost uwalniania glutaminianu, co prowadzi do zwiększenia stymulacji receptora kwasu α-amino3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA), a następnie 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 i motywację oraz zmniejszenie stymulacji obszarów mózgu odpowiedzialnych za anhedonię, może przyczynić się do szybkiej odpowiedzi.</p>

Źródło: ChPL Spravato, zlecenie MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	18.12.2019 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<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 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.</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>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Spravato

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Spravato nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. Nie oceniano również innych produktów leczniczych we wnioskowanym wskazaniu (depresja lekooporna).

We wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego oceniano jeden produkt leczniczy:

- Depratal (duloksetinum) we wskazaniu: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (ICD-10: F32.2, F32.3, F33.2, F33.3), BIP 11/2019¹ (pozytywne warunkowe Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku, pozytywna warunkowa Rekomendacja nr 20/2019 z dnia 3 kwietnia 2019 r. Prezesa AOTMiT)

Źródło: <https://bipold.aotm.gov.pl/>

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5867-11-2019-zlc>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDAKTOWANE]
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	[REDAKTOWANE]

Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie wnioskowane jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, zawężone przez kryteria włączenia do programu lekowego do pacjentów, u których obecny epizod depresji trwa co najmniej 6 miesięcy.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Spravato zakładają finansowanie w ramach nowej grupy limitowej. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Depresję oporną na leczenie (Treatment-Resistant Depression – TRD) można zdefiniować jako zaburzenia depresyjne u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne (stosowane w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas) w obecnym epizodzie depresji o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego.

Źródło: Zalecenia KK 2021

Obraz kliniczny

Depresja może wystąpić w każdym wieku. Objawy depresji pojawiają się najczęściej po raz pierwszy w późnym okresie młodzieńczym do wieku około 25 lat [8]. Szczyt zachorowalności przypada na starszy wiek dorosły (55–74 lat) [1]. Według badań epidemiologicznych zaburzenia depresyjne występują częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 5,1 i 3,6%) [1]. Wydaje się jednak zasadne stwierdzenie, że kobiety ze względu na pewne cechy osobowości i przyzwolenie społeczne częściej zgłaszają się do lekarza z problemami zaburzeń nastroju, przez co również częściej są diagnozowane.

Źródło: Zalecenia KK 2021

Rozpoznanie

Objawy depresji rozpatrywane są indywidualnie. Do najczęstszych i podstawowych należą: obniżenie nastroju, poczucie braku szczęścia, lęk, niskie poczucie własnej wartości, poczucie winy i brak sensu życia. Inne objawy obejmują brak radości i przygnębienie. Niektórzy skarżą się też na fizyczne dolegliwości, np. zmniejszenie masy ciała, utratę apetytu, zmniejszone zainteresowanie seksem, kłopoty ze snem lub ból. Należy pamiętać, że najczęściej chorzy na depresję nie przyznają, że ich ona dotyczy. U pacjentów z podejrzeniem depresji zalecamy odpowiednią ocenę diagnostyczną obejmującą ocenę funkcjonalną, wywiad dotyczący chorób, poprzedniego leczenia i wywiad rodzinny.

Źródło: Samochowiec 2019

Epidemiologia

Depresja należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – 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 [1]. Dane dotyczące rozpowszechnienia depresji w niektórych opracowaniach mogą się różnić ze względu na odmienną metodologię przyjętą w konkretnych badaniach i opisywaną populację. W 2012 roku przeprowadzono w Polsce badanie przesiewowe zatytułowane „Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej EZOP – Polska”. Badanie to wykazało, że aż u 3% Polaków w wieku produkcyjnym wystąpił przynajmniej jeden epizod depresji, czyli 766 tysięcy dorosłych mieszkańców naszego kraju przynajmniej raz w ciągu życia przejawiało objawy dowolnie nasilonego epizodu depresyjnego [2]. Obecnie szacujemy, że na depresję w Polsce cierpi około półtora miliona osób [3]. W 2016 roku w naszym kraju sprzedano około 20 milionów opakowań leków przeciwdepresyjnych [4, 5]. Ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego w ciągu całego życia wynosi od 14 do 18% [4, 6]. Depresja dotyka około 5–17% populacji [3, 6, 7].

(...) Tylko u 60–70% pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi występuje odpowiedź na standardowe leczenie przeciwdepresyjne (pierwsza i druga linia leczenia), a zatem aż u 1/3 pacjentów można stwierdzić depresję oporną na leczenie (TRD) [30, 31].

Źródło: Zalecenia KK 2021

Leczenie

Wyróżniamy 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 pacjenta (chorób współistniejących), nasilenia objawów depresji, ryzyka suicydalnego i czynników środowiskowych.

Źródło: Zalecenia KK 2021

Rokowanie

U pacjentów z depresją oporną na leczenie występuje mniejsze prawdopodobieństwo remisji czynnościowej i są oni bardziej narażeni na nawrót choroby niż chorzy z zaburzeniami depresyjnymi reagujący na leczenie [32]. Pacjenci wymagający większej liczby linii leczenia są bardziej obciążeni chorobami, zarówno jeśli chodzi o nasilenie depresji, jak i obecność chorób współistniejących [31]. Także czas do wystąpienia nawrotu jest krótszy w wypadku pacjentów z depresją oporną na leczenie [31]. (...)

W najgorszym przypadku depresja może prowadzić nawet do zgonu, gdyż wiąże się ona z istotnym podwyższeniem ryzyka samobójstwa w porównaniu z populacją ogólną.

Źródło: Zalecenia KK 2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) u których sprawozdano wskazanie zaburzenia depresyjne nawracające (kod ICD-10: F33 wraz z kodami rozszerzającymi) wyniosła kolejno ok. 338 tys. w 2017 r., 334 tys. w 2018 r. 348 tys. w 2019 r. oraz 350 tys. w 2020 r. Natomiast „zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresyjny umiarkowany” (kod F33.1) lub/i „zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji ciężkiej bez objawów psychotycznych” (kod F33.2) sprawozdano u ok. 35-36 tys. pacjentów ogółem w skali roku w latach 2017-2020. Liczebność populacji w wieku 18-75 lat wyniosła ok. 32-33 tys.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Liczebność pacjentów u których rozpoznano epizod depresyjny lub zaburzenie depresyjne nawracające.

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)		2017	2018	2019	2020	2017- 2020	Źródło
Kod ICD-10 (główny lub współistniejący)	F32 wraz z kodami rozszerzającymi	283 042	282 030	292 251	279 449	762 576	Baza SWIAD*
	F33 wraz z kodami rozszerzającymi	338 313	334 354	348 102	349 863	779 296	
	F33.1	32 817	32 505	32 414	30 572	73 105	
	F33.2	4 336	4 338	4 157	5 816	13 929	
	F33.1 i/lub F33.2	36 026	35 748	35 580	35 259	82 068	
	F33.1 i/lub F33.2 Populacja w wieku ≥ 18 r.ż.	35 865	35 565	35 348	34 986	81 412	
	F33.1 i/lub F33.2 Populacja 18-75 lat	33 420	33 059	32 876	32 429	75 725	

*Komunikat SWIAD: Na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) Narodowy Fundusz Zdrowia przedstawia szczegółowy komunikat sprawozdawczy XML dotyczący świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych. Baza SWIAD zawiera dane sprawozdawcze dotyczące świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych. (Źródło: NFZ. Komunikat SWIAD. <https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komun-katow-xml/komun-ka-swiaad/> dostęp: 21.02.2022 r.)

Ograniczenia danych NFZ

Dane NFZ nie pozwalają na określenie liczebności osób z depresją lekooporną spośród pacjentów u których rozpoznano umiarkowane bądź ciężkie nawracające zaburzenie depresyjne. Mianowicie jednym z kryteriów włączenia do PL jest „potwierdzenie depresji lekoopornej zdefiniowanej jako zaburzenia depresyjne u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na **co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne** (stosowane w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta Krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych) w obecnym epizodzie depresji o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego”.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z bazy LEK w latach 2017-2020 ok. 72-76% dorosłych pacjentów rocznie, u których sprawozdano kod F33.1 lub/i F33.2, zrealizowało receptę na leki przeciwdepresyjne (szczegóły: 3.5). Pozostali pacjenci stosowali prawdopodobnie leki nierefundowane. Zatem występują znaczne braki danych dotyczące stosowanej farmakoterapii w ocenianej populacji docelowej. Dodatkowo z bazy danych należało wyciągnąć dane dotyczące ciągłości farmakoterapii refundowanymi lekami przeciwdepresyjnymi. Istotne jest też wskazanie, że w bazie LEK nie ma danych dotyczących kodów ICD-10, wymagane zatem jest dopasowywanie kodów ICD-10 względem identyfikatora pacjenta.

Innymi kryteriami trudnymi do przełożenia na dane dostępne w bazie Narodowego Funduszu Zdrowia są kryteria czasowe, m.in kryterium dotyczące czasu leczenia: „obecny epizod trwający co najmniej 6 miesięcy wg daty pierwszej wizyty lekarskiej związanej z leczeniem obecnego epizodu” czy wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego „niedawne (w czasie ostatnich 6 tygodni) zdarzenie sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego”.

Opinie ekspertów klinicznych

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W opinii prof. Piotra Gałęckiego, Konsultanta Krajowego w psychiatrii, prof. Jerzego Samochowca, Prezesa Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego oraz prof. Dominiki Dudek, Prezesa Elekta PTP, liczebność populacji włączonej do programu wyniesie w przybliżeniu 2 tys. osób. Eksperci oszacowania oparli o dane z badania Economedica 2021 opublikowane w Gałęcki 2022 r. Z kolei Prof. Janusz Rybakowski w oparciu o szacunki własne populację docelową – kwalifikującą się do programu – określił na ok. 20 000 osób, z czego odsetek osób, u których lek Spravato byłby stosowana po objęciu jej refundacją oszacował na 25%.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Liczebność pacjentów z depresją lekooporną

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek Prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec Prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	Prof. dr hab. n. med. Piotr Gałecki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii
Osoby w wieku 18-75 lat z depresją	Obecna liczba chorych w Polsce	Osoby w wieku 18-75 lat z depresją 330 000 w trakcie epizodu depresji lub w remisji 138 000 w trakcie epizodu	766 000* 449 000**	Ok. 300 000	Szacuje się, że ok. 1,5 mln osób choruje na depresję, przy czym ok. 400 tysięcy korzysta z porad ambulatoryjnych
Osoby w wieku 18-75 lat z depresją lekooporną	Obecna liczba chorych w Polsce	34 800 (tym 22200 – epizod ciężki lub umiarkowany [^])	34 000 w tym 22,200 to nasilenie co najmniej umiarkowane u tych pacjentów [^]	Ok. 100 000	Ok. 35 tys. osób [^]
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	5-11% [^]	7,18% – 10,1% [^]	5%	Ok. 5% [^]
Osoby w wieku 18-75 lat z depresją lekooporną spełniające kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”	Obecna liczba chorych w Polsce	1 120 – 2 240 [^]	2 240 [^]	Ok. 20 000	Ok. 1 500 – 1 800 osób
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	100%	100%	25%	100%

*Źródło: Anti-depression forum – statistics. <https://forumprzeciwdepresji.pl/depresja/o-chorobie/statystyki>

** Źródło: „NFZ o zdrowiu. Depresja.” Narodowy Fundusz Zdrowia. Data publikacji: 2020-02-20 <https://ezdrowie.gov.pl/portale/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja>

[^] Źródło: Badanie Economedica 2021, Gałecki 2022

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/>;
- New Zealand Guidelines Group, www.nzgg.org.nz/search;
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>;
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality, <http://www.guideline.gov> ;
- wyszukiwarka internetowa Google (www.google.pl).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15 lutego 2022 r. i ze względu na fakt, że oceniana interwencja została zarejestrowana przez EMA w grudniu 2019 r., ograniczono się do wytycznych opublikowanych w latach 2019-2022.

Odnaleziono pięć rekomendacji opublikowanych w latach 2019-2022: polskie wytyczne PTP i KK 2021 i Zalecenia KK 2021, ogólnoeuropejskie Kasper 2020, francuskie FABPN 2019, amerykańskie APA 2019.

Esketamina w formie donosowej zalecana jest przez polskie wytyczne PTP i KK 2021 i Zalecenia KK 2021, a także wytyczne ogólnoeuropejskie Kasper 2020, które zwracają przy tym uwagę, że ze względu na potencjalne ciężkie zdarzenia niepożądane, po podaniu esketaminy w aerozolu do nosa wymagany jest nadzór kliniczny nad chorym. W pozostałych uwzględnionych wytycznych nie odniesiono się do esketaminy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących depresji lekoopornej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTP i KK 2021 (Polska)</p>	<p><u>Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających – wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta Krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych</u></p> <p><i>Jakie są zasady doboru leków przeciwdepresyjnych?</i></p> <p><i>Adekwatna próba leczenia lekami przeciwdepresyjnymi rozumiana jest jako leczenie przez co najmniej 3 tygodnie w zalecanych dawkach z użyciem odpowiedniego leku. Siła zalecenia: poziom wiarygodności II.</i></p> <p><i>Przy wdrażaniu leczenia przeciwdepresyjnego powinno się monitorować systematycznie odpowiedź kliniczną i występowanie działań niepożądanych. Siła zalecenia: konsensus grupy ekspertów.</i></p> <p>Rysunek 2. Algorytm leczenia depresji lekoopornej [8]</p> <p>* W wypadku depresji opornej na 2 schematy leczenia można włączyć esketaminę donosową lub ketaminę/esketaminę do leczenia w skojarzeniu z lekiem SSRI/SNRI.</p> <p>Można przejść do kolejnego etapu z pominięciem elektrowstrząsów, także gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia tą metodą.</p> <p>LPD – lek przeciwdepresyjny; DBS (Deep Brain Stimulation) – głęboka stymulacja mózgu; TMS (Transcranial Magnetic Stimulation) – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna; VNS (Vagus Nerve Stimulation) – stymulacja nerwu błędnego</p>
<p>Zalecenia KK 2021 (Polska)</p>	<p><u>Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii</u></p> <p><i>Algorytm postępowania w przypadku depresji opornej na leczenie</i></p> <p><i>Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI) są uznawane za leki pierwszego rzutu w leczeniu depresji [5]. Zgodnie z ogólnymi zasadami leczenia epizodu depresyjnego zalecanymi przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii w Polsce oceny skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego dokonuje się po upływie 4–6 tygodni od rozpoczęcia terapii. W razie braku uzyskania zadowalającej poprawy należy w pierwszej kolejności zwiększyć</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>dawkę stosowanego leku przeciwdepresyjnego i odczekać kolejne 2–4 tygodnie. Jeśli po tym czasie nie zaobserwujemy poprawy, wskazana jest zmiana leku przeciwdepresyjnego na inny i ponowna ocena skuteczności jego działania po 4–6 tygodniach. Przy braku odpowiedzi na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne należy zastosować strategię zalecane w depresji lekoopornej. (...)</i></p> <p><i>Strategie postępowania w depresji opornej na leczenie (TRD)</i></p> <p><i>Wyróżniamy pięć głównych strategii postępowania terapeutycznego w przypadku depresji opornej 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 niefarmakologiczne. Wybór strategii zależy od stanu somatycznego pacjenta (chorób współistniejących), nasilenia objawów depresji, ryzyka suicydalnego i czynników środowiskowych. (...)</i></p> <p><i>Potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego polega na dołączeniu drugiego leku, który nie jest lekiem przeciwdepresyjnym. (...)</i></p> <p>W wytycznych esketamina została wymieniona jako jedna z metod potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego, lek o działaniu glutaminergicznym. W wytycznych podano informację, na temat dopuszczenia przez FDA w marcu 2019 roku esketaminy w formie donosowej w leczeniu depresji lekoopornej (wytyczne powstały przez zarejestrowanie leku Spravato przez EMA). Ponadto przywołano wyniki trzech randomizowanych badań klinicznych trzeciej fazy: TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, SUSTAIN-1.</p>
<p>Kasper 2020 (Europa)</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>Leczenie 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 wynkami skuteczności. <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>FABPN 2019 (Francja)</p>	<p>W przypadku depresji opornej na leczenie rozważyć można zmianę leku.</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. tricyclic antidepressants) w skojarzeniu z antagonistą receptorów alfa-2 (w I linii) lub z agomelatyną (w II linii).</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 arypiprazolem (w II linii). W ramach tej strategii nie zaleca się stosowania leków antydepresyjnych drugiej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>generacji, w tym rysperydonu, olanzapiny, klozapiny, 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.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do esketaminy w formie donosowej.</p>
<p>APA 2019 (USA)</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>W wytycznych nie odniesiono się do esketaminy w formie donosowej.</p>

APA - American Psychological Association; FABPN - French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology; KK - Konsultant Krajowy; PTP - Polskie Towarzystwo Psychiatryczne

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie czterech ekspertów klinicznych dotyczących ocenianej interwencji. Opinia zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek Prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec Prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	Prof. dr hab. n. med. Piotr Gałecki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii
<p>Aktualnie stosowane technologie medyczne i odsetki pacjentów, którzy je stosują</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wenlafaksyna (21,83%), • Duloksetyna (15,21%), • Escitalopram (2,19%), • Sertralina (1,6%). <p>Źródło: <i>Komparatory na podstawie badania TRANSFORM-2 oraz badania Economedica stosowania leczenia w polskich warunkach. Badania esketaminy potwierdzają jej większą skuteczność w leczeniu depresji lekoopornej niż komparatorów.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia lekami p/depresyjnymi (zwiększenie dawki) (70%): sertralina/escitalopram/wenlafaksyna/duloksetyna, • Kombinacja leków p/depresyjnych (29%) np.: Wenlafaksyna+trazodon, Escitalopram+mianseryna, • Potencjalizacja litem leków p/depresyjnych lub potencjalizacja lekami p/psychotycznymi (24%). <p>Źródło: Samochowiec 2021 – „Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających – wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta Krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych”; Gałecki 2022.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinacja 2 leków przeciwdepresyjnych (50%), • Augmentacja litem (10%), • Augmentacja lekami przeciwpsychotycznymi (15%), • Inne augmentacje (np. hormonami tarczycy) (5%), • Terapia elektrowstrząsowa (10%). <p>Źródło: Rybakowski J. Depresja oporna na leczenie. Psychiatria po Dyplomie, 2019 nr.5</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SNRI (w różnych skojarzeniach) (60%), • SSRI (w różnych skojarzeniach) (20%), • Pozostałe technologie medyczne (w tym m.in. leki trójpierścieniowe, MAOI, inne leki przeciwdepresyjne, technologie nielekowe (20%)). <p>Źródło: Oszacowanie własne i na podstawie wyników badania opisanego w Gałecki 2022.</p>
<p>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu leczniczego Spravato w omawianym wskazaniu</p>	<p><i>Niewłaściwe stosowanie może wynikać z błędnej diagnozy: niedodiagnozowanie zaburzeń dwubiegunowych (znaczny odsetek pacjentów z ChAD początkowo ma rozpoznanie depresji nawracającej, stać konieczność wnikliwego wywiadu i użycia narzędzi diagnostycznych np. MDQ lub HCL w celu wykluczenia ChAD), brak informacji o uzależnieniu (część pacjentów uzależnionych od alkoholu zgłasza się z powodu objawów depresyjnych i dyssymuluje problem uzależnienia – konieczne bardzo wnikliwe zebranie wywiadu od pacjenta i w miarę możliwości od osób z jego otoczenia).</i></p>	<p><i>Źle rozpoznana depresja lekooporna będąca skutkiem współistniejących zaburzeń osobowości lub uzależnienia muszą być zawsze brane pod uwagę przed rozpoczęciem terapii ketaminą.</i></p>	<p><i>Stosowanie zbyt wczesne tzn. przed wypróbowaniem kombinacji dwóch leków przeciwdepresyjnych oraz augmentacji litem lub lekami przeciwpsychotycznymi.</i></p> <p><i>Stosowanie zbyt długie, w przypadku objęcia refundacją okresu ponad 4 tygodni.</i></p>	<p>Brak.</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek Prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec Prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	Prof. dr hab. n. med. Piotr Gałecki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci spełniający kryteria włączenia i wyłączenia z programu lekowego (jest to stosunkowo niewielka subpopulacja pacjentów z depresją lekooporną). Dzięki leczeniu esketaminą mają szansę wrócić do normalnego funkcjonowania.</i>	<i>pacjenci lekooporni, bez cech uzależnienia, bez zaburzeń osobowości, bez współistniejących zaburzeń lękowych.</i>	<i>Ostatnie analizy wskazują na podobną skuteczność esketaminy u mężczyzn i kobiet oraz w depresji z towarzyszącymi zaburzeniami lękowymi i bez takich zaburzeń. Jones 2022, Daly 2021 Obserwacje z ketaminą stosowaną we wlewie oraz esketaminą wskazują na zmniejszenie tendencji samobójczych u chorych na depresję po podaniu tych środków.</i>	<i>Populacja pacjentów opisana w programie lekowym może odnieść największe korzyści z leczenia i stanowi grupę pacjentów o najpilniejszej potrzebie klinicznej.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci ze współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami osobowości, z uzależnieniem, organicznym uszkodzeniem oun.</i>	<i>Pacjenci mylnie zdiagnozowani jako zespół depresyjny – u których współistnieją inne zaburzenia osobowości, uzależnienia.</i>	<i>Pacjenci, u którym istnieją przeciwwskazania (głównie kardiologiczne) do stosowania ketaminy.</i>	Brak.
Potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Konieczność przygotowania personelu medycznego (np. w zakresie korzystania ze skali MADRS, w zakresie diagnostyki spektrum ChAD i uzależnień w celu ich wykluczenia, konieczność wykluczenia pseudolekooporności). Konieczność zapewnienia warunków infrastrukturalnych potrzebnych do podawania esketaminy i monitorowania pacjenta po podaniu leku. Barię może być „przepustowość” ośrodków, w których będzie podawany lek.</i>	<i>Problemy widzę w konieczności zorganizowania punktów ambulatoryjnych gdzie Spravato byłoby podawane.</i>	<i>Doświadczenia ze stosowaniem esketaminy w depresji lekoopornej w naszym kraju są niewielkie i nie pozwalają na ocenę potencjalnych problemów.</i>	<i>Lek musi być podawany w kontrolowanych warunkach ambulatoryjnych, co może stanowić utrudnienie w dostępie dla wszystkich pacjentów potrzebujących terapii.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Niewystraszająca skuteczność. Dane STAR-D wskazują, że z każdym kolejnym rzutem leczenia zmniejsza się szansa na uzyskanie remisji. Strategie postępowania w depresji lekoopornej: zamiana leku, łączenie dwóch leków przeciwdepresyjnych, potencjalizacja (augmentacja) leczenia dają szansę odpowiedzi terapeutycznej i remisji u ok. 50% chorych.</i>	<i>Problem jest taki że utrudniony jest dostęp do innych biologicznych metod leczenia depresji jak elektrowstrząsy (konieczny anesteziolog) inne metody biologicznego leczenia mniej są rozpowszechnione. Kolejki do psychoterapii są bardzo duże (na NFZ do 12 miesięcy), a leczenie farmakologiczne u ¼ pacjentów pozostaje nieefektywne.</i>	<i>Brak jednolitego algorytmu postępowania w depresji lekoopornej. Rekomendacje podane w ostatnich standardach są obecnie w trakcie aktualizacji.</i>	<i>W przypadku depresji lekoopornej, aktualnie dostępne metody leczenia nie pozwalają na uzyskanie u pacjenta remisji lub utrzymanie jej w czasie. Tym samym obecnie dostępne opcje leczenia przestają być skuteczne, co w efekcie doprowadza do zaostrzenia</i>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek Prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec Prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	Prof. dr hab. n. med. Piotr Galecki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii
	<i>Aktualne terapie wymagają długiego czasu oczekiwania na efekt terapeutyczny – to wiąże się z długotrwałym cierpieniem chorych, ich niezdolnością do pracy, wyłączeniem z ról zawodowych. Ponadto czas pozostawania w stanie depresji koreluje ze stopniem zmian strukturalnych w mózgu (np. redukcja objętości hipokampa). Esketamina ze względu na zupełnie odmienny mechanizm działania przynosi niemal natychmiastową poprawę.</i>			<i>choroby, częstych nawrotów lub nasilenia objawów depresji. Dodatkowo czas oczekiwania na efekt kliniczny przy zastosowaniu obecnie dostępnych leków jest długi, co dodatkowo utrudnia utrzymanie zaangażowania pacjenta w terapię.</i>
W jakim miejscu schematu terapeutycznego leczenia depresji lekoopornej u dorosłych pacjentów znajduje się obecnie oceniana technologia w warunkach polskich (linia leczenia, terapie wcześniej stosowane, ewentualne zawężenie wskazania lub zawężenie populacji w inny sposób)?	<i>Terapia jest stosowana u pacjentów z depresją lekooporną, zwykle po kilku nieskutecznych próbach leczenia z zastosowaniem strategii w depresji lekoopornej (augmentacja, łączenie leków LPD, zamiana leków) – stosowanie jest bardzo ograniczone ze względu na wysoką cenę i małą dostępność ośrodków, w których można prowadzić leczenie.</i>	<i>Leczenie Spravato to najnowocześniejsza technologia, bezpieczna, skuteczna.</i>	<i>Nie ma aktualnych rekomendacji w polskim piśmiennictwie psychiatrycznym. Są w trakcie tworzenia.</i>	<i>Obecnie terapia nie jest dostępna w ramach refundacji.</i>
Czy w Państwa opinii podanie leku Spravato będzie odbywało się w ramach świadczeń opieki ambulatoryjnej czy w ramach hospitalizacji? Proszę udzielić odpowiedzi biorąc pod uwagę, że zgodnie z zapisami ChPL leku Spravato: Po podaniu dawki należy monitorować ciśnienie krwi. (...) Jeśli ciśnienie krwi pozostaje podwyższone przez dłuższy czas, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem doświadczonym w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Pacjenci, u których wystąpią objawy przelomu nadciśnieniowego, powinni zostać natychmiast przekazani na oddział intensywnej opieki medycznej.	<i>Nie jest konieczna hospitalizacja, leczenie może być rozpoczynane w warunkach i szpitalnych, i ambulatoryjnych. W optymalnym modelu program powinien wписywać się w założenia prowadzonej obecnie reformy opieki psychiatrycznej i móc być realizowany w trybie ambulatoryjnym w Centrach Zdrowia Psychicznego.</i>	<i>Z doświadczeń w Polsce i na świecie wiadomo, że leczenie Spravato może odbywać się w warunkach ambulatoryjnych, a wymagania związane z bezpieczeństwem są niewielkie. Badania internistyczne wcześniej wykonane mogą dać pewność i bezpieczeństwo zastosowania dawek Spravato.</i>	<i>Może być stosowane zarówno w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych przez doświadczonego psychiatrę.</i>	<i>Podanie leku odbywać się powinno w sposób kontrolowany i może odbywać się w to w ramach świadczeń ambulatoryjnych w poradniach przyszpitalnych.</i>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek Prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec Prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	Prof. dr hab. n. med. Piotr Galecki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii
<p>Czy istnieje potrzeba częstszej oceny efektów leczenia i monitorowania pacjenta niż wg przytoczonych niżej zapisów proponowanego programu lekowego (proszę o uzasadnienie odpowiedzi)? Zgodnie z zapisami zaproponowanego programu lekowego w ramach monitorowania leczenia [redacted]</p>	<p>Nie ma potrzeby częstszego monitorowania efektów leczenia. Pacjent leczony ambulatoryjnie powinien mieć możliwość skontaktować się z lekarzem w każdej chwili w razie wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów czy pogorszenia stanu psychicznego.</p>	<p>Nie, raz w tygodniu jest częstotliwością wystarczającą.</p>	<p>W trakcie stosowania esketaminy przez okres 4 tygodni istnieje konieczność cotygodniowej oceny stanu psychicznego i stanu somatycznego.</p>	<p>Nie jest konieczne częstsze monitorowanie efektów leczenia a punkty pomiaru uwzględnione w programie lekowym wydają się być uzasadnione klinicznie.</p>
<p>Czy w Państwa opinii ponowne włączenie pacjenta, który uzyskał remisję do programu jest możliwe (jakiego odsetka pacjentów z remisją mogłoby to dotyczyć)? Zgodnie z zapisami zaproponowanego programu lekowego: W przypadku uzyskania i utrzymania remisji [redacted] u pacjenta leczonego w programie, należy przerwać leczenie esketaminą i kontynuować farmakoterapię doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi w celu prewencji nawrotów choroby.</p>	<p>Nie ma przeciwwskazań by dany pacjent, w razie nawrotu i lekooporności w tym nawrocie mógł być ponownie włączony do programu, pod warunkiem spełnienia kryteriów włączania i wyłączenia oraz dobrych efektów poprzedniej terapii esketaminą</p>	<p>Pacjent lekooporny pozostaje takim mimo leczenia, więc dotyczyć to może nadal części pacjentów. Nie ma takich danych (wg mojej wiedzy), które wiarygodnie pozwoliłyby odpowiedzieć na to pytanie.</p>	<p>Pytanie nie jest zasadne, ponieważ uważam, że refundacja powinna dotyczyć pierwszych 4 tygodni leczenia esketaminą.</p>	<p>W przypadku braku remisji, po zastosowaniu esketaminy, pacjent nie będzie się kwalifikować do ponownego leczenia. Natomiast w przypadku nawrotu choroby, pacjent będzie musiał ponownie spełnić kryteria kwalifikacji do leczenia w programie lekowym. Niestety na ten moment nie jest możliwe określenie czy tacy chorzy się pojawią i jaki to będzie odsetek.</p>
<p>W analizach dotyczących leku Spravato przyjęto następujące udziały terapii stosowanych w skojarzeniu z esketaminą w ramieniu interwencji oraz terapii stosowanych w ramieniu komparatora (tabela poniżej). Czy przyjęte odsetki odpowiadają rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce?</p>	<p>Dane ze sprzedaży w aptekach leków przeciwdepresyjnych od listopada 2020 o listopada 2021:</p> <p>Sertralina 14,4%</p> <p>Escitalopram 11,4%</p> <p>Trazodon 10,1% (ale: często przepisywany w małych dawkach jako dodatek do innych LPD, w celach nasennych)</p> <p>Fluoksetyna 6,5%</p> <p>Mianseryna 6,2%</p>	<p>Przedstawione w tabeli odsetki odpowiadają praktyce klinicznej w Polsce. Przyjęte dane odpowiadają rzeczywistej praktyce w Polsce – były przeprowadzone wśród psychiatrów praktyków. Wysoki odsetek pacjentów leczony jest SNRI (wenlafaksyną i duloksetyną) i SSRI (zwłaszcza escitalopramem i sertralina) i kombinacją wenlafaksyna z mirtazapiną.</p>	<p>Producent leku Spravato przedstawił prawdopodobnie odsetki leków przeciwdepresyjnych na podstawie dotychczasowych badań esketaminy. Ze względu na niewielkie doświadczenia ze stosowaniem leku w Polsce, nie jest możliwe jakiegokolwiek porównanie w tym zakresie.</p>	<p>Z moich doświadczeń związanych z leczeniem chorych na depresję wynika, że przedstawione odsetki są co do zasady zbieżne z tymi obserwowanymi w praktyce klinicznej i nie budzą moich wątpliwości. W szczególności należy podkreślić fakt, iż w praktyce obserwuje się stosunkowo wysoki odsetek chorych leczonych wenlafaksyną oraz</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek Prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec Prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	Prof. dr hab. n. med. Piotr Galecki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii
	Citalopram 5,6% Paroksetyna 5,0% Duloksetyna 4,6%			duloksetyną w porównaniu do innych leków przeciwdepresyjnych, co widać także w załączonej tabeli.
<p>W publikacji Galecki 2022 przedstawiono oszacowanie liczebności i odsetek dorosłych pacjentów z aktywnym epizodem depresji lekoopornej (138 300; 31,4%) oraz pacjentów w remisji (kontrola, profilaktyka) (191 700; 43,6%) (Figure 1., s. 11). Oszacowanie przeprowadzono w oparciu o odsetki uzyskane z badania z użyciem kwestionariusza A. W kwestionariuszu A ujęto dorosłych pacjentów zbadanych w ostatnich 4 tygodniach. Uwzględniając metodykę badania bardzo proszę o odpowiedź, czy wyznaczone odsetki odzwierciedlają odsetek pacjentów z chorobą aktywną i w remisji w ciągu roku w Polsce? Bardzo proszę o uzasadnienie.</p> <p>Na jak długi okres jest uzyskiwania remisja u pacjentów z depresją? Uprzejmie proszę o wskazanie źródła.</p>	<p>Zgodnie z wynikami badania Economedica obecnie w Polsce 330 000 osób jest leczonych z rozpoznaniem epizodu depresyjnego lub depresji nawracającej (F32 i F33), w trakcie epizodu lub w okresie remisji, z czego w trakcie aktywnego epizodu jest około 138 300 pacjentów.</p> <p>Zgodnie z raportem NFZ 449 000 osób ma leczenie z powodu depresji w przebiegu chorób afektywnych (F31-F39).</p> <p>Kontynuowanie farmakoterapii istotnie zmniejsza ryzyko wczesnych i późnych nawrotów, aczkolwiek nie eliminuje całkowicie tego ryzyka. Badania wskazują, że około 23% chorych doświadcza tzw. wczesnego nawrotu (ang. Relapse) w ciągu około 8.4 msc leczenia, zaś 24.6%-36.8% późnego nawrotu (ang. Recurrence). Odsetki te są istotnie niższe od odsetka nawrotów w przypadku braku kontynuowania farmakoterapii. Kontynuacja farmakoterapii zmniejsza ryzyko nawrotu ponad dwukrotnie (źródło: Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ: Preention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: Systematic review and meta-analyses of controlled trials. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2015, 1-13</p> <p>Dane Forum Przeciw Depresji wskazują, że u około 12% chorych dochodzi do nawrotu w okresie 4 tygodni po ustąpieniu objawów, u około 25% chorych dochodzi do nawrotu w okresie 12 tygodni od ustąpienia objawów, u około 40% chorych – w okresie 40 tygodni, Po tym okresie</p>	<p>Wartości wskazane to odsetek pacjentów w remisji oraz z aktywnym epizodem depresji. Wartości należy odnieść do populacji chorych z depresją ogółem.</p> <p>Wg danych przytoczonych w standardach (Jarema 2016 Via Medica) po pierwszym epizodzie depresji ryzyko kolejnego wynosi do 50% a po kolejnym trzecim epizodzie ryzyko nawrotu rośnie nawet do 90% [1].</p> <p>Metaanaliza badań prospektywnych [2] na 4009 pacjentach z depresją wskazują, że od 35% do 60% uczestników doświadczyło stabilnego powrotu do zdrowia bez (dalszych) nawrotów. U 10-17% pacjentów choroba miała przebieg przewlekły. Wskaźniki nawrotów różniły się znacznie, wahając się od 7% do 65%. Istotnymi predyktorami niekorzystnego przebiegu są: nasilenie wyjściowe i choroby współistniejące.</p> <p>W innej starszej metaanalizie przeprowadzonej na 8 badaniach prospektywnych u pacjentów z depresją leczonych w praktyce lekarzy rodzinnych, zgłaszane wskaźniki nawrotów depresji podczas obserwacji wynosiły od 30% do 40%. Wyższe wskaźniki stwierdzono w młodszych i starszych grupach wiekowych [3]</p> <p>Więcej nawrotów depresji obserwowano, jeśli grupa pacjentów z depresją miała współistniejące zaburzenia osobowości bądź uzależnienia.</p> <p>Częstość występowania nawrotu dużej depresji była z czasem istotnie wyższa u pacjentów z depresją i zaburzeniami</p>	<p>Dane przedstawione w publikacji Galeckiego i wsp. (2022) dotyczące liczby chorych na depresję (330 000), w tym osób w okresie epizodu depresji (138 300) i aktualnej depresji lekoopornej (34 800) uważam za miarodajne. Liczba 191 700 odzwierciedla pacjentów, u których aktualnie nie ma objawów epizodu depresji. Nie wiadomo jednak, jaki odsetek tych pacjentów spełnia kryteria remisji uważanej jako nasilenie choroby w 17-punktowej skali Hamiltona równe lub mniejsze 7-8 punktów. Za nawrót choroby uważa się wystąpienie objawów depresji po co najmniej 6 miesiącach remisji lub istotnej poprawy. U tych pacjentów ryzyko nawrotu zależy w dużej mierze od prawidłowej profilaktyki farmakologicznej stosowanej za pomocą leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych oraz odpowiedniego postępowania psychoterapeutycznego, zwłaszcza w zakresie radzenia sobie z czynnikami stresowymi.</p>	<p>Autorzy publikacji należą do najbardziej doświadczonych psychiatrów i badaczy problemów związanych z depresją w Polsce. PEX PharmaSequence, która przygotowała badanie ankietowe z analizą dokumentacji medycznej, a następnie wykonała wszelkie kalkulacje. Wszystkie dotychczasowe opracowania tej firmy były oceniane jako wiarygodne i dostarczające rzetelnych informacji.</p> <p>Wskazane opracowanie przed publikacją przeszło cały proces recenzji. Fakt opublikowania tej pracy w Journal of Clinical Medicine świadczy o wysokim standardzie opracowania. Zaprezentowane wartości mieszczą się w zakresie, który nie budzi moich wątpliwości, jednak samemu trudno byłoby mi precyzyjnie i z dużą dokładnością oszacować liczebności będące wynikiem badania. Należy podkreślić, że z wielu obiektywnych przyczyn opracowanie precyzyjnych danych epidemiologicznych w tej jednostce chorobowej jest bardzo trudne do wykonania. Wskazane opracowanie jest jednak na pewno wyjątkowo wartościową pracą i na ten moment nie mamy dostępu do bardziej wiarygodnych danych.</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek Prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec Prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	Prof. dr hab. n. med. Piotr Galecki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii
	<p>częstotliwość występowania nawrotów stopniowo spada.</p>	<p>osobowości z pogranicza (do 90% w przypadku tych osób).</p> <p>Metaanaliza 31 randomizowanych badań nad prewencją nawrotów (n=4410) świadczy, że kontynuacja leczenia zmniejsza ryzyko nawrotów o 70% [4, 5, 6, 7, 8].</p> <p>Jednakże pozostawienie rezydualnych objawów depresji znamienne przyspieszało nawrót depresji – pacjenci tacy 3x szybciej doświadczali nawrotów od pacjentów bez objawów rezydualnych (OR=3,65) [9].</p> <p>Biorąc pod uwagę populacje z depresją lekooporną (a o takiej tu mowa) to w badaniu STAR D wykazano, że nawet jeśli chorzy z depresją lekooporną zareagują na leczenie, ogólny odsetek nawrotów podczas kontynuowania leczenia tym samym lekiem przeciwdepresyjnym jest wysoki: po 2 niepowodzeniach – 65% i 3 niepowodzeniach – 71,1% w czasie po upływie 3,3 miesiąca [10].</p>		<p>Podsumowując, w moim odczuciu wskazane wartości odzwierciedlają odsetek pacjentów w remisji oraz z aktywnym epizodem wśród chorych z depresją w Polsce (wartości te należy jednak odnosić do populacji chorych z depresją ogółem, tak jak to zostało scharakteryzowane w samej publikacji, gdzie liczebność populacji z depresją lekooporną jest kilkakrotnie niższa)</p> <p>Na jak długi okres jest uzyskiwania remisji u pacjentów z depresją? Uprzejmie proszę o wskazanie źródła.</p> <p>Czas trwania remisji u pacjentów z depresją lekooporną jest krótszy niż obserwowany w pozostałej populacji chorych z depresją (u chorych niespełniających kryteriów lekooporności). Przykładowo, w badaniu STAR*D częstość występowania nawrotów u pacjentów z depresją lekooporną (którzy nie odpowiedzieli na I i II linię leczenia, ale odpowiedzieli na linię III i IV) była znacznie wyższa niż u chorych, którzy odpowiedzieli na I i II linię leczenia). W publikacji Rush 2006 (https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ajp.2006.163.11.1905) wykazano, że nawet</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek Prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec Prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	Prof. dr hab. n. med. Piotr Galecki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii
				<i>jeśli chorzy z depresją lekooporną zareagują na leczenie, ogólny odsetek nawrotów podczas kontynuowania leczenia tym samym lekiem przeciwdepresyjnym jest wysoki: po 2 niepowodzeniach – 65% w czasie 3,1 miesiąca i 3 niepowodzeniach – 71,1% w czasie 3,3 miesiąca. Leki takie jak wenlafleksyna czy duloksetyna są obecnie prawdopodobnie najbardziej skuteczne z uwagi na uzyskiwany czas remisji u chorych.</i>

Bibliografia do stanowiska prof. Jerzego Samochowca:

1. Jarema Standardy Via Medica 2016 Gdańsk
2. Christiane Steinert, Mareike Hofmann, Johannes Kruse, Falk Leichsenring The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review J Affect Disord 2014;152-154:65-75.
3. E M van Weel-Baumgarten, H J Schers, W J van den Bosch, H J van den Hoogen, F G Zitman Long-term follow-up of depression among patients in the community and in family practice settings. A systematic review J Fam Pract 2000;49(12):1113-20.
4. Mary C Zanarini, Susanne Hörz-Sagstetter, Christina M Temes, Frances R Frankenburg, Katherine E Hein, D Bradford Reich, Garrett M Fitzmaurice The 24-year course of major depression in patients with borderline personality disorder and personality-disordered comparison subjects J Affect Disord 2019; 258:109-114.
5. Eldesouky L, Thompson RJ, Oltmanns TF, English T. Affective instability predicts the course of depression in late middle-age and older adulthood. J Affect Disord. 2018 15; 239:72-78.
6. Zanarini MC, Frankenburg FR, Weingeroff JL, Reich DB, Fitzmaurice GM, Weiss RD. The course of substance use disorders in patients with borderline personality disorder and Axis II comparison subjects: a 10-year follow-up study. Addiction. 2011;106(2):342-8.
7. Silverman MH, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G, Zanarini MC. The course of anxiety disorders other than PTSD in patients with borderline personality disorder and Axis II comparison subjects: a 10-year follow-up study. J Pers Disord. 2012; 26(5):804-14.
8. Iancu SC, Wong YM, Rhebergen D, van Ba kom AJLM, Batelaan NM Long-term disability in major depressive disorder: a 6-year follow-up study. Psychol Med. 2020 ;50(10):1644-1652.
9. L L Judd, H S Akiskal, J D Maser, P J Zeller, J Endicott, W Coryell, M P Paulus, J L Kunovac, A C Leon, T I Mueller, J A Rice, M B Keller Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse J Affect Disord 1998; 50(2-3):97-108.
10. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006;163(11):1905-17.

Tabela 9. Udziały substancji stosowanych w skojarzeniu z esketaminą w ramieniu interwencji oraz komparatora (analiza podstawowa) (źródło AE Wnioskodawcy s. 37, 39).

Doustne leki przeciwdepresyjne (AD)	Udział poszczególnych AD	
	w ramieniu interwencji: Esketamina + AD	W ramieniu komparatora : Esketamina + AD
Duloksetyna	██████████	██████████
Escitalopram	██████████	██████████
Sertralina	██████████	██████████
Wenlafaksyna	██████████	██████████
Wenlafaksyna + Mirtazapina		██████████
Wortiooksetyna		██████████
Paroksetyna		██████████
Bupropion		██████████
Mirtazapina		██████████
Fluoksetyna		██████████
Klomipramina		██████████
Duloksetyna + Trazodon		██████████
Wenlafaksyna + Trazodon		██████████
Moklobemid		██████████
Mianseryna		██████████
Wenlafaksyna + Fluoksetyna		██████████
Wenlafaksyna + Wortiooksetyna + Trazodon		██████████
Duloksetyna + Mirtazapina		██████████
Citalopram		██████████
Duloksetyna + Mianseryna		██████████
Wenlafaksyna + Mianseryna		██████████
Wortiooksetyna + Trazodon		██████████
Paroksetyna + Mianseryna		██████████
Bupropion + Trazodon		██████████
Escitalopram + Trazodon		██████████
Citalopram + Wenlafaksyna		██████████
Paroksetyna + Agomelatyna		██████████
Trazodon + Wenlafaksyna		██████████
Mianseryna + Trazodon		██████████
Fluwoksamina		██████████
Reboksetyna		██████████
Trazodon + Reboksetyna		██████████
Klomipramina + Trazodon		██████████
Paroksetyna + Trazodon		██████████
Fluoksetyna + Mirtazapina		██████████
Mirtazapina + Wenlafaksyna		██████████
Wortiooksetyna + Agomelatyna		██████████
Wortiooksetyna + Mirtazapina		██████████
Sertralina + Mirtazapina		██████████

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 18), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne należące do grupy leków przeciwdepresyjnych (szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 44 – Załącznik 15.2):

- 183.0, Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe
 - Klomipramina,
- 184.0, Leki przeciwdepresyjne – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
 - Fluoksetyna,
 - Fluwoksamina,
 - Paroksetyna,
 - Sertralina,
- 187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne
 - Duloksetyna,
 - Tianeptyna,
 - Trazodon,
 - Wenlafaksyna,
- 225.0, Leki przeciwdepresyjne – mianseryna
 - Mianseryna,
- 225.1, Leki przeciwdepresyjne – agomelatyna
 - Agomelatyna,
- 225.2, Leki przeciwdepresyjne – wortioksetyna
 - Wortioksetyna,
- 227.0, Leki przeciwdepresyjne – inhibitory MAO – moklobemid
 - Moklobemid.

Należy zaznaczyć, że od 1 stycznia 2022 r. nie są już refundowane produkty lecznicze zawierające amitryptylinę, które były finansowane w latach poprzednich w ramach grupy limitowej 183.0, Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe.

Warto zauważyć, że zgodnie z raportem „NFZ o zdrowiu. Depresja”² przeciwdepresyjne leki nierefundowane stanowiły aż 38% zrealizowanych recept.³ Pacjenci najczęściej realizowali recepty na leki z substancją czynną sertralinum, w 2019 r. liczba opakowań leków z tą substancją czynną stanowiła 16% łącznej liczby opakowań na leki przeciwdepresyjne. W 2019 r. najczęściej stosowanymi nierefundowanymi substancjami czynnymi były escitalopram (11%) selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny oraz opipramol (9%) trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny.

Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych pacjentów, u których rozpoznano depresję zgodnie z kodem F33.1 i/lub F33.2 oraz sprawozdano realizację leków przeciwdepresyjnych na receptę w tym samym roku, w latach 2017-2020, wyniosła kolejno ok. 26,0 tys., 25,8 tys. 25,7 tys. oraz 26,6 tys.

² „NFZ o zdrowiu. Depresja.” Narodowy Fundusz Zdrowia. Data publikacji: 2020-02-20 <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja>

³ W raporcie pt. „NFZ o zdrowiu. Depresja.” przedstawiono informacje o zrealizowanych receptach na leki przeciwdepresyjne, zarówno refundowane, jak i nierefundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Wykorzystane dane pochodzą z Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (CSIOZ), z Dokumentów Realizacji Recepty (DRR). Przedstawione dane dotyczą 2019 r. Wynika to z faktu, że przekazywanie przez apteki Dokumentów Realizacji Recepty do Systemu P1 jest obligatoryjne od 1 stycznia 2019 r. (Szczegóły rozdz. 2.3.4 „NFZ o zdrowiu. Depresja”).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Liczebność pacjentów u których rozpoznano epizod depresyjny lub zaburzenie depresyjne nawracające i zrealizowano receptę na lek przeciwdepresyjny.

Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL)	2017	2018	2019	2020	2017-2020	2015-2020	Źródło
u których rozpoznano F331. i/lub F33.2 u których refundowano lek przeciwdepresyjny w tym samym roku	25 976	25 755	25 719	26 592	63 143	-	Baza SWIAD i LEK
u których rozpoznano F331. i/lub F33.2 w 2020 r. i u których zrefundowano co najmniej jeden lek przeciwdepresyjny	-	-	-	-	-	31 468	
u których rozpoznano F331. i/lub F33.2 w 2020 r. i u których zrefundowano co najmniej dwa leki przeciwdepresyjne	-	-	-	-	-	22 291	
u których rozpoznano F331. i/lub F33.2 w 2020 r. i u których zrefundowano co najmniej sześć leków przeciwdepresyjnych	-	-	-	-	-	1 506	

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Spravato we wnioskowanym wskazaniu wskazał leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną. Poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną	<p><i>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.</i></p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p><i>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.</i></p>	Wybór komparatorów prawidłowy.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla leku Spravato (esketamina, ESK) stosowanego w leczeniu depresji lekoopornej jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia *	Uwagi oceniającego
Populacja	Populację docelową stanowią dorośli chorzy na depresję lekooporną. (szczegółowa charakterystyka zdefiniowana zapisami Programu lekowego).	
Interwencja	Esketamina stosowana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Spravato®. Stosowana w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI). Podawana w postaci aerozolu do nosa.	-
Komparatory **	Leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną, stosowane w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi Charakterystykami produktów leczniczych i zaleceniami klinicznymi. Leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi, stosowane w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi Charakterystykami produktów leczniczych i zaleceniami klinicznymi.	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • nasilenie objawów depresji (określone z wykorzystaniem skali MADRS); • remisja i odpowiedź na leczenie • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.	-
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	-
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe (włączano również abstrakty/postery konferencyjne jeśli dotyczyły badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej uwzględniano tylko te, w których analizowano dodatkowe wyniki względem publikacji pełnotekstowej). Publikacje w językach: polskim i angielskim.	-

* Kryteria wykluczenia: niespełnianie kryteriów włączenia.

** Kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 14.04.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 28.02.2022 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Analitycy Agencji odnaleźli opublikowaną po dacie złożenia wniosku publikację Samalin 2022 dotyczącą skuteczności praktycznej esketaminy. Ponadto odnaleziono publikację Jones 2022 przedstawiającą analizę post hoc uwzględnionych w analizie wnioskodawcy badań RCT TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 i TRANSFORM-3.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy głównej włączono 4 podwójnie zaślepienie, randomizowane badania TRANSFORM-1 (publikacja Fedgchin 2019), TRANSFORM-2 (publikacja Popova 2019), TRANSFORM-3 (publikacja Ochs-Ross 2020) i SUSTAIN-1 (publikacja Daly 2019) oraz jednoramienne badanie SUSTAIN-2 (publikacja Wajs 2020). Trzy badania TRANSFORM to badania krótkoterminowe – do 28 dni, z kolei badania SUSTAIN to badania długoterminowe - w badaniu SUSTAIN-1 okres obserwacji wynosił łącznie 123 tygodnie, w badaniu SUSTAIN-2 – 60 tygodni.

Przedstawiono również wnioski z 8 przeglądów systematycznych: Bahji 2021, Di Vincenzo 2021, Dold 2020, McIntyre 2020, Papakostas 2020, Xiong 2020, Yang 2021, Zheng 2020.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych dotyczących skuteczności eksperymentalnej włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji / I-rzędowy punkt końcowy	Populacja	Interwencja (ESK+AD)	Komparator (PLC+AD)
TRANSFORM-2 (Popova 2019)	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy:	28 dni ⁴ (badanie składało się z 3 faz: badanie przesiewowe i prospektywna obserwacja: 28 dni; faza leczenia: 28 dni; obserwacja po leczeniu: do 228 dni) Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS	Dorośli chorzy z pojedynczym lub nawracającym epizodem MDD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagowali na co najmniej 1 lek antydepresyjny (poprawa $\leq 25\%$) w obecnym epizodzie depresyjnym, a także spełniają definicję depresji lekoopornej – brak odpowiedzi na co najmniej dwa leki przeciwdepresyjne w bieżącym epizodzie (z których jeden był obserwowany prospektywnie). Grupa badana: N=114 Grupa kontrolna: N=109	ESK (56 mg lub 84 mg) w postaci aerozolu do nosa (każde urządzenie zawierało 200 μ l roztworu i dostarczyło 2 rozpylenia ESK (dla całkowitej dawki 28 mg na urządzenie)), podawana 2 razy w tygodniu w połączeniu z nowo rozpoczętym, doustnym lekiem antydepresyjnym podawanym codziennie (<i>open-label</i>). Uwagi: Leczenie wspomagające obejmujące wszelkie leki wymienione w MGH-ATRQ i przyjmowane na początku badania przesiewowego/prospektywnej fazy obserwacji ze wskazań innych niż depresja (np. bezsenność) powinny być kontynuowane podczas fazy przesiewowej/prospektywnej obserwacji, ale należy je przerwać przed początkiem podwójnie zaślepienia fazy indukcji. Chorzy powinni kontynuować przyjmowanie dozwolonych leków towarzyszących (np. leków na nadciśnienie) zgodnie z regularnym harmonogramem. Chorzy otrzymujący psychoterapię (w tym terapię poznawczo-behawioralną, CBT) mogą kontynuować psychoterapię, jednak CBT musi trwać przez ostatnie 3 miesiące przed rozpoczęciem fazy badań przesiewowych/prospektywnej obserwacji. W trakcie badania dozwolona jest nowa psychoterapia.	PLC w aerozolu do nosa, podawane dwa razy w tygodniu, w połączeniu z nowo rozpoczętym, doustnym lekiem antydepresyjnym podawanym codziennie (<i>open-label</i>).
TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	28 dni ⁵ (badanie składało się z 3 faz: 28 dni badanie skryningowe/prospektywne; faza obserwacji oceniająca odpowiedź na aktualnie stosowane leczenie przeciwdepresyjne; 28 dni podwójnie zaślepienia fazy indukcji z elastycznym dawkowaniem badanego leku w aerozolu do nosa (ESK lub PLC) + nowy AD; 2 tyg. obserwacji po leczeniu, ocena bezpieczeństwa i tolerancji, w tym potencjalne objawy odstawienia)	Dorośli chorzy z nawracającym MDD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagowali na ≥ 2 różne leki antydepresyjne. Grupa badana: N=72 Grupa kontrolna: N=65	ESK w aerozolu do nosa w elastycznej dawce (28 mg, 56 mg lub 84 mg) 2 razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Chorzy początkowo otrzymywali ESK 28 mg w postaci aerozolu do nosa. Późniejsze dostosowania dawki (28 mg, 56 mg lub 84 mg) były oparte na skuteczności i tolerancji. Pod koniec badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej zmniejszono/zaprzestano stosowania AD. Badacze wybrali jeden z czterech nowych doustnych AD stosowanych w badaniu otwartym (duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna XR), które nie były stosowane w obecnym epizodzie depresyjnym. Dzielne dawkowanie, począwszy od dnia 1., zwiększano do dawki maksymalnie tolerowanej.	PLC w aerozolu do nosa dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Pod koniec badania skryningowego/prospektywnej fazy obserwacyjnej zmniejszono/zaprzestano stosowania AD. Badacze wybrali jeden z czterech nowych doustnych AD stosowanych w badaniu otwartym (duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna XR), które nie były stosowane w obecnym epizodzie depresyjnym. Dzielne dawkowanie, począwszy od dnia 1., zwiększano do dawki maksymalnie tolerowanej.

⁴ W publikacji przedstawiono wyniki dla 28 dniowego okresu, w którym chorzy przyjmowali nowy doustny lek przeciwdepresyjny w połączeniu z ESK w aerozolu do nosa lub PLC w aerozolu do nosa z lekiem przeciwdepresyjnym

⁵ W publikacji przedstawiono wyniki dla 28 dniowego randomizowanego okresu, w którym chorzy przyjmowali nowy doustny lek antydepresyjny w połączeniu z esketaminą w aerozolu do nosa lub placebo w aerozolu do nosa w połączeniu z nowym lekiem antydepresyjnym

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji / I-rzędowy punkt końcowy	Populacja	Interwencja (ESK+AD)	Komparator (PLC+AD)
TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloosrodkowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	28 dni ⁶ (badanie składało się z 3 faz: badanie przesiewowe i prospektywne obserwacja: 28 dni; faza leczenia: 28 dni; obserwacja po leczeniu: do 228 dni) Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS	Dorośli chorzy z pojedynczym lub nawracającym epizodem MDD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagowali na co najmniej 1 lek antydepresyjny (poprawa $\leq 25\%$) w obecnym epizodzie depresyjnym. W momencie randomizacji chorzy spełniali definicję lekooporności: tj. brak odpowiedzi pomimo odpowiedniej dawki, czasu trwania leczenia, przestrzegania zaleceń ≥ 2 leków antydepresyjnych w trwającym epizodzie depresji Grupa badana (ESK 56 mg): N=115 Grupa badana (ESK 84 mg): N=114 Grupa kontrolna: N=113	ESK dostarczana w jednorazowych rozpylaczach do nosa. Każde urządzenie zawierało 200 μ l roztworu i pozwalało na 2 rozpylenia ESK (łącznie 28 mg). Podanie nastąpiło w dniach 1., 4., 8., 11., 15., 18., 22. i 28. W celu poprawy tolerancji, u chorych przydzielonych do grupy ESK w dawce 84 mg rozpoczęto podanie od 56 mg w dniu 1., a następnie, w sposób zaślepiony, zwiększano dawkę do 84 mg w 4. dniu i przez wszystkie kolejne. Lek antydepresyjny (<i>open label</i>) przypisany przez badacza z 4 opcji (duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu) nie mógł być taki, na którego chory wcześniej nie reagował (w obecnym epizodzie depresyjnym) lub nie tolerował (w ciągu całego życia). Podanie doustne leku antydepresyjnego rozpoczęto 1.dnia i kontynuowano codziennie przez 4 tygodnie.	PLC donosowo plus lek antydepresyjny (<i>open label</i>) przypisany przez badacza z 4 opcji (duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu) nie mógł być taki, na którego chory wcześniej nie reagował (w obecnym epizodzie depresyjnym) lub nie tolerował (w ciągu całego życia). Podanie doustne leku antydepresyjnego rozpoczęto 1.dnia i kontynuowano codziennie przez 4 tygodnie.
SUSTAIN-1 (Daly 2019)	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloosrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	123 tygodnie (od 6 października 2015 r. do 15 lutego 2018 r.), w tym: 4-tygodniowa faza badań przesiewowych i obserwacji prospektywnej, 4-tygodniowa otwarta faza indukcyjna, 12-tygodniowa faza optymalizacji, faza podtrzymania od 16. tygodnia (zmienny czas trwania), 2-tygodniowa faza obserwacji po leczeniu; Pierwszorzędowy punkt końcowy: nawrót choroby u chorych ze stabilną remisją (zdefiniowaną jako wynik MADRS ≤ 12 przez ≥ 3 z ostatnich 4 tygodni, z 1 odstępniem (wynik MADRS > 12) lub 1 brakiem oceny MADRS dozwolonym tylko w 13. lub 14. tygodniu);	Dorośli chorzy z pojedynczym lub nawracającym epizodem MDD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagowali na co najmniej 1 lek antydepresyjny w obecnym epizodzie depresyjnym. <u>Grupa badana:</u> Chorzy ze stabilną remisją na początku badania N= 90 Chorzy ze stabilną odpowiedzią na początku badania N= 62 <u>Grupa kontrolna:</u> Chorzy ze stabilną remisją na początku badania N= 86 Chorzy ze stabilną odpowiedzią na początku badania N= 59	ESK w postaci aerozolu do nosa (56 lub 84 mg) dwa razy w tygodniu w elastycznej dawce stosowane w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. ESK dostarczano w rozpylaczach do nosa, z których każdy zawierał po 200 μ l roztworu na urządzenie (tj. 2 rozpylenia). Każde urządzenie zawierało 32,28 mg chlorowodoru esketaminy (28 mg zasady esketaminy).	PLC w postaci aerozolu stosowane w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. PLC dostarczano w rozpylaczach do nosa, z których każdy zawierał po 200 μ l roztworu na urządzenie (tj. 2 rozpylenia). PLC zostało dostarczone przy użyciu 3 aktywnych urządzeń. Podanie nastąpiło w czasie 0, po 5 i po 10 minutach, przy czym czas 0 definiuje się jako czas podania pierwszego aerozolu donosowego do jednego nozdrza z pierwszego urządzenia donosowego. W każdym punkcie czasowym używane było jedno urządzenie. Każde urządzenie donosowe zawierało 2 rozpylenia.

⁶ W publikacji przedstawiono wyniki dla 28 dniowego okresu, w którym chorzy przyjmowali nowy doustny lek przeciwdepresyjny w połączeniu z ESK w aerozolu do nosa lub PLC w aerozolu do nosa z lekiem przeciwdepresyjnym

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji / I-rzędowy punkt końcowy	Populacja	Interwencja (ESK+AD)	Komparator (PLC+AD)
SUSTAIN-2 <i>(Wajs 2020)</i>	Jenoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	60 tygodni, w tym: 4-tygodniowa faza badań przesiewowych, 4-tygodniowa otwarta faza indukcyjna i 48 tygodniowa faza optymalizacji / podtrzymania (łącznie 52 tygodnie ⁷ ekspozycji na lek), 4-tygodniowa faza obserwacji Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana całkowitego wyniku w punktacji MADRS	Dorośli chorzy z pojedynczym lub nawracającym epizodem MDD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagowali na ≥ 2 terapię przeciwdepresyjną w aktualnym epizodzie depresji. Grupa badana: N=802 ⁸ Grupa kontrolna: N=n/d	ESK w postaci aerozolu do nosa (roztwór 200 µl (14 mg ESK/100 µl aerozolu)) dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie w zmiennym schemacie dawkowania, zaczynając od 28 mg (≥ 65 lat) lub 56 mg (<65 r.ż.) pod nadzorem lekarza. Chorzy włączeni do badania bezpośrednio rozpoczynali terapię ESK w skojarzeniu z nowym lekiem przeciwdepresyjnym, a chorzy przeniesieni, bez odpowiedzi na leczenie, kontynuowali przyjmowanie leku przeciwdepresyjnego, stosowanego w badaniu krótkoterminowym (duloksetyna, escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu). W tygodniach 5-8, chorym odpowiadającym na leczenie z fazy indukcyjnej podawano esketaminę raz w tygodniu w tej samej dawce i kontynuowano podawanie leku przeciwdepresyjnego.	n/d
				Uwagi: Leczenie wspomagające obejmowało stosowanie benzodiazepiny było zabronione przez 12 godzin przed podaniem esketaminy i stosowanie w dawkach < równoważności 6 mg/dobę lorazepamu było dozwolone. Dozwolone leki obejmowały: leki doraźne na lęk lub pobudzenie (np. midazolam lub krótko działająca benzodiazepina) i nudności (ondansetron, metoklopramid lub dimenhydrinat). Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi (innymi niż określony lek przeciwdepresyjny rozpoczęty w fazie indukcyjnej), lekami przeciwpsychotycznymi i innymi lekami psychotropowymi było zabronione z nielicznymi wyjątkami, jak określono w protokole badania. Stosowane doustnie leki przeciwdepresyjne obejmowały duloksetynę, escitalopram, sertralinę i wenlafaksynę o przedłużonym uwalnianiu (XR).	

AD – lek antydepresyjny; ESK – esketamina; MDD – duża depresja (ang. major depressive disorder); MGH-ATRQ – The Massachusetts General Hospital – Antidepressant Treatment Response Questionnaire; PLC – placebo; RCT – badanie kliniczne z randomizacją

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań pierwotnych znajduje się w rozdziale 7.6 AKL wnioskodawcy. Opracowania wtórne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.4 AKL wnioskodawcy.

⁷ maksymalny czas trwania ekspozycji na donosową esketaminę i nowo rozpoczęty doustny lek przeciwdepresyjny u osób, które ukończyły badanie

⁸ Dane demograficzne obejmują wszystkich chorych włączonych do badania tj. 691 chorych włączonych bezpośrednio i 111 chorych w wieku ≥ 65 r.ż., włączonych przez przeniesienie z 4-tygodniowego badania 3 fazy (w tym 88 chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i 23 chorych bez odpowiedzi na leczenie, niezależnie od przypisanej terapii (ESK+AD lub PLC+AD))

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania RCT włączone do analizy klinicznej, tj. badania TRANSFORM-1 (publikacja Fedgchin 2019), TRANSFORM-2 (publikacja Popova 2019), TRANSFORM-3 (publikacja Ochs-Ross 2020) i SUSTAIN-1 (publikacja Daly 2019), charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”. Jednoramienne badanie SUSTAIN-2 (Wajs 2020) oceniono na 7 z 8 możliwych punktów według skali NICE (jeden punkt odjęto za brak stwierdzenia, że chorych włączano do badania kolejno). Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w Rozdz. 3.9 AKL.

Spośród przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej przeglądy Bahji 2021 i Dold 2020 charakteryzowały się niską jakością wg skali AMSTAR 2, natomiast przeglądy Di Vincenzo 2021, McIntyre 2020, Papakostas 2020, Xiong 2020, Yang 2021, Zheng 2020 – bardzo niską jakością. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w Rozdz. 7.5 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (wg rozdz. 4 AKL):

1. *Dawkowanie w badaniu TRANSFORM-1 było niezgodne z ChPL Spravato, co stanowi ograniczenie w analizie, jednakże jego wyniki zostały przedstawione w celu uzupełnienia danych;*
2. *Populację w badaniu TRANSFORM-3 stanowili wyłącznie chorzy powyżej 65 r.ż. co może stanowić ograniczenie w analizie;*
3. *Włączone przeglądy systematyczne (8 publikacji) spełniające kryterium populacji i interwencji były niskiej lub bardzo niskiej jakości wg oceny AMSTAR 2.*

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. *Spośród wszystkich alternatywnych terapii możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego na podstawie randomizowanych badań klinicznych jedynie dla ESK + AD względem PLC + AD. Dla pozostałych komparatorów nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących je z ESK w populacji docelowej (warto podkreślić, że pomimo ograniczenia przeprowadzono w analizie bezpośrednie porównanie z refundowaną technologią opcjonalną – zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań). W dokumencie NICE 2020 wskazano, że pozostanie przy porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi, przy ograniczeniach związanych z ewentualną metaanalizą sieciową uznano za wystarczające;*
2. *W analizie wykorzystano badania, w których ESK była stosowana w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. Wyniki te mogą w pewnym stopniu wskazywać jedynie na wspomagające stosowanie esketaminy jako terapii dodatkowej podawanej jednocześnie z nowo rozpoczętym doustnym AD w leczeniu depresji lekoopornej;*
3. *W badaniach w ramieniu komparatora stosowano PLC w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi: takimi jak duloksetyna, escitalopram, sertralina czy wenlafaksyna. Obecnie w Polsce ze środków publicznych nie jest finansowany jedynie escitalopram, co może stanowić pewne ograniczenie analizy, gdyż wszystkie komparatory analizowane były wspólnie;*
4. *Ze względu na brak danych nie jest możliwa analiza innych doustnych leków przeciwdepresyjnych poza SSRI i SNRI, które były wykorzystywane w badaniach klinicznych;*
5. *Część danych wykorzystanych w analizie przedstawiono na podstawie materiałów konferencyjnych i raportu EMA 2019, należy więc traktować je z ostrożnością, zostały one jednak włączone z uwagi na obecność zawartych w nich informacji dodatkowych względem publikacji pełnotekstowych;*
6. *Część danych została odczytana z wykresów co należy uznać za ograniczenie ze względu na ryzyko związane z niepewnością odczytu – wyniki oznaczone jako odczytane z wykresu należy traktować z ostrożnością;*

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

SKALE I KWESTIONARIUSZE (wg rozdz. 3.5.3 APD wnioskodawcy)

- **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 PHQ-9** (ang. Patient Health Questionnaire): przeznaczony do badania objawów depresji. Odpowiedzi są zgłaszane przez samych chorych. Dostępny w wielu językach

Szczegółowy opis skal zastosowanych w badaniach przedstawiono w rozdz. 3.6.2.1 AKL wnioskodawcy.

BADANIA RCT – KRÓTKOTERMINOWE

Tabela 14. Wyniki skuteczności w badaniu TRANSFORM-2 – zmiana punktacji w skali MADRS w ciągu 28 dni.

Podgrupa		ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI) [^]	IS
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Ogółem		-21,4 (12,32)*	101 **	-17,0 (13,88)*	100 **	-4,0 (-7,31; -0,64)^{^^}	TAK p=0,020^{***}
Mężczyźni		b/d	33	b/d	41	-1,54 (-7,05; 4,10) ^{^^^}	NIE [#]
Kobiety		b/d	68	b/d	59	-5,51 (-9,62; -1,41)^{^^^}	TAK[#]
Wiek [lata]	18-44	b/d	47	b/d	35	-0,39 (-5,64; 4,62) ^{^^^}	NIE [#]
	45-64	b/d	54	b/d	65	-5,38 (-9,74; -1,15)^{^^^}	TAK[#]
Wynik punktacji MADRS na początku badania	≤ mediany	b/d	61	b/d	49	-5,00 (-9,62; -0,39)^{^^^}	TAK[#]
	> mediany	b/d	40	b/d	51	-4,10 (-9,23; 0,90) ^{^^^}	NIE [#]
Liczba wcześniejszych niepowodzeń terapii w obecnym epizodzie depresyjnym	<3	b/d	69	b/d	66	-0,39 (-4,10; 3,59) ^{^^^}	NIE [#]
	≥3	b/d	32	b/d	34	-11,30 (-16,90; -5,64)^{^^^}	TAK[#]
Stopień niepełnosprawności funkcjonalnej	umiarkowany (12-19)	b/d	14	b/d	14	6,03 (-2,82; 15,00) ^{^^^}	NIE [#]
	wyraźny (20-26)	b/d	52	b/d	43	-3,08 (-7,95; 1,79) ^{^^^}	NIE [#]
	wysoki (27-30)	b/d	31	b/d	37	-10,30 (-16,00; -4,62)^{^^^}	TAK[#]
Region	Europa	b/d	61	b/d	62	-3,27 (-7,18; 1,28) ^{^^^}	NIE [#]
	Ameryka Północna	b/d	40	b/d	38	-5,38 (-10,60; -0,13)^{^^^}	TAK[#]
Klasy doustnych leków antydepresyjnych	SNRI	b/d	70	b/d	69	-3,85 (-7,95; 0,13) ^{^^^}	NIE [#]
	SSRI	b/d	31	b/d	31	-3,85 (-9,87; 2,18) ^{^^^}	NIE [#]

AD – lek antydepresyjny; ESK – esketamina; LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów; MADRS – ang. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; PLC – placebo; SD – odchylenie standardowe; SNRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor); SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor)

* całkowity wynik MADRS na początku badania (średnia (SD)): w grupie ESK + AD: 37,0 (5,69)/N= 114; w grupie PLC +AD: 37,3 (5,66)/N=109;
 ** łącznie 196 chorych ukończyło fazę podwójnie ślepej próby i przeszło 28-dniową ocenę, pięciu chorych przerwało udział w badaniu, ale zostało poddanych ocenie wyn ku MADRS w 28 dniu, w wyniku czego 201 chorych włączono do analizy;
 *** wartość podana w publikacji;
 ^ w analizie statystycznej wyników badania wykorzystano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (MMRM, ang. mixed models repeated measures); ^ błęd standardowy wynosił 1,69; ^^ wartość odczytana z wykresu;
 # informacja odczytana z wykresu forest plot

W badaniu TRANSFORM-2 porównującym esketaminę w aerozolu do nosa stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD) w okresie obserwacji 28 dni dla punktu końcowego zmiana punktacji w skali MADRS zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji dla następujących podgrup pacjentów z depresją lekooporną: pacjenci ogółem, kobiety, pacjenci w wieku 45-64, pacjenci z wynikiem punktacji MADRS na początku badania \leq mediany, pacjenci z liczbą wcześniejszych niepowodzeń terapii w obecnym epizodzie depresyjnym \geq 3, pacjenci z wysokim stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej, pacjenci z Ameryki Północnej.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przypadku następujących podgrup pacjentów: mężczyźni, pacjenci w wieku 18-44, pacjenci z wynikiem punktacji MADRS na początku badania $>$ mediany, pacjenci z umiarkowanym stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej, pacjenci z wyraźnym stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej, pacjenci z Europy, pacjenci przyjmujący doustne leki antydepresyjne z klasy SNRI, pacjenci przyjmujący doustne leki antydepresyjne z klasy SSRI.

Tabela 15. Wyniki skuteczności w badaniu TRANSFORM-2 – odpowiedź i remisja

Punkt końcowy	OBS	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Utrzymująca się odpowiedź kliniczna*	28 dni	9 (7,9)	114	5 (4,6)	109	1,79 (0,57; 5,67)**	nd	NIE p=0,321**
Wczesna odpowiedź kliniczna ***	Dzień 2.	18 (16,5)	114	11 (10,8)	109	b/d	nd	b/d
Częstość odpowiedzi	28 dni	70 (69,3)	101	52 (52,0)	100	2,4 (1,30; 4,54)	6	TAK
Częstość remisji ****	28 dni	53 (52,5)	101	31 (31,0)	100	b/d	5	TAK

AD – lek antydepresyjny; ESK – esketamina OBS – okres obserwacji

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

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

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

**** definiowana jako wynik MADRS \leq 12

W badaniu TRANSFORM-2 dla porównania ESK+AD vs PLC+AD w okresie obserwacji 28 dni zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść ESK+AD dla punktów końcowych częstość odpowiedzi i częstość remisji, nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego utrzymująca się odpowiedź kliniczna. Wczesną odpowiedź kliniczną (\geq 50% spadek wyniku MADRS do dnia 2.) zaobserwowano u 16,5% pacjentów w grupie ESK+AD i 10,8% pacjentów w grupie PLC+AD (brak danych o istotności statystycznej różnicy).

Tabela 16. Wyniki skuteczności w badaniu TRANSFORM-2 – zmiana punktacji w poszczególnych skalach

Badanie	OBS	ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)	Wielkość efektu (95% CI)^
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Skala SDS [pkt]	28 dni	-13,6 (8,31)	86	-9,4 (8,43)	85	-4,0 (-6,28; -0,64)	0,48 (0,17; 0,78)
Kwestionariusz PHQ-9 [pkt]	28 dni	-13,0 (6,42)	104	-10,2 (7,80)	100	-2,4 (-4,18; -0,69)	0,34 (0,06; 0,61)
Kwestionariusz GAD-7 [pkt]	28 dni	-7,9 (6,12)	b/d	-6,8 (5,75)	b/d	-1,0 (-2,35; 0,28)	-
Skala CGI-S [pkt]	28 dni	mediana (zakres) -2,0 (-5; 1)	111	mediana (zakres) -2,0 (-5; 1)	109	p=0,034	-

Badanie	OBS	ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)	Wielkość efektu (95% CI)^
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N		
Kwestionariusz EQ-5D-5L [pkt]	28 dni	0,288 (0,2317)	b/d	0,231 (0,2506)	b/d	-	-
EQ-5D-5L VAS [pkt]	28 dni	29,1 (26,32)	b/d	20,9 (26,60)	b/d		

AD – lek antydepresyjny; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; ESK – esketamina; LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów; OBS – okres obserwacji; SDS – skali niepełnosprawności Sheehana; PHQ-9 – kwestionariusza zdrowia chorego

W badaniu TRANSFORM-2 dla porównania ESK+AD vs PLC+AD w okresie obserwacji 28 dni zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść ESK+AD w zmianie punktacji w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS), kwestionariusza zdrowia chorego PHQ-9, skali ogólnego wrażenia klinicznego mierzącej ciężkość obecnych objawów (CGI-S). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przypadku kwestionariusza lęku uogólnionego (GAD-7), brak danych na temat istotności zaobserwowanych zmian w przypadku kwestionariuszy oceny jakości życia EQ-5D-5L i EQ-5D-5L VAS.

Tabela 17. Wyniki skuteczności w badaniu TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020) – zmiana punktacji w skali MADRS w ciągu 28 dni.

Punkt końcowy	Podgrupa	ESK + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)^	IS	
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N			
Skala MADRS [pkt]	Ogółem*	-10,0 (12,74)***	63	-6,3 (8,86) ***	60	-3,6 (-7,20; 0,07)	NIE p=0,059^^	
	Ogółem**	-10,2 (b/d)^^^	63	-6,2 (b/d)^^^	60	-4,0 (-7,71; -0,25)	TAK	
	Wiek [lata]	65-74	-11,5 (b/d)^^^	53	-6,6 (b/d)^^^	53	-4,9 (-8,96; -0,89)	TAK p=0,017#
		≥75	-5,4 (b/d)^^^	10	-5,0 (b/d)^^^	7	-0,4 (-10,38; 9,50)	NIE p=0,930
	Wiek zachorowania na depresję [lata]	<55	-10,7 (b/d)^^^	50	-4,6 (b/d)^^^	43	-6,1 (-10,33; -1,81)	TAK p=0,006
		≥55	-5,6 (b/d)^^^	13	-8,7 (b/d)^^^	17	3,1 (-4,51; 10,80)	NIE p=0,407

*dane ważone ang. weighted

**dane nie poddane ważeniu ang. unweighted

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

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

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

^^^wartość odczytana z wykresu

W badaniu TRANSFORM-3 porównującym esketaminę w aerozolu do nosa stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD) w okresie obserwacji 28 dni dla punktu końcowego zmiana punktacji w skali MADRS zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji dla następujących podgrup pacjentów z depresją lekooporną: populacja ogółem – dane nie poddane ważeniu, pacjenci w wieku 65-74, pacjenci z wiekiem zachorowania na depresję <55 lat.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przypadku następujących podgrup pacjentów: populacja ogółem – dane ważne, pacjenci w wieku ≥75, pacjenci z wiekiem zachorowania na depresję ≥55 lat.

Ponadto W badaniu TRANSFORM-3 dla porównania ESK+AD vs PLC+AD w okresie obserwacji 28 dni zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść ESK+AD w zmianie punktacji kwestionariusza zdrowia chorego PHQ-9, a także częstości odpowiedzi i częstości remisji. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przypadku zmiany punktacji w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS), skali ogólnego wrażenia klinicznego mierzącej ciężkość obecnych objawów (CGI-S). Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 3.11.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 18. Wyniki skuteczności w badaniu TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019) – zmiana punktacji w skali MADRS w ciągu 28 dni.

Punkt końcowy	Podgrupa	ESK 56 mg + AD		PLC + AD		LSMD (95% CI)**	IS	
		Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	N			
Skala MADRS [pkt]	Ogółem	-19,0 (13,86)*	111	-14,8 (15,07)*	108	-4,1 (-7,67; -0,49)	NIE***	
	Mężczyźni	b/d	33	b/d	29	-4,65 (-11,50; 2,17)^	NIE	
	Kobiety	b/d	78	b/d	79	-3,93 (-7,95; 0,31)^	NIE	
	Wiek [lata]	<45	b/d	45	b/d	42	-5,58 (-11,20; 0,00)^	NIE
		≥45	b/d	66	b/d	66	-2,89 (-7,54; 1,76)^	NIE
	Wynik punktacji MADRS na początku badania	≤mediana	b/d	55	b/d	56	-4,13 (-9,09; 1,03)^	NIE
		>mediana	b/d	56	b/d	52	-3,72 (-8,78; 1,34)^	NIE
	Liczba wcześniejszych niepowodzeń terapii w obecnym epizodzie depresyjnym	1 lub 2	b/d	78	b/d	63	-4,96 (-9,50; -0,62)^	TAK
		≥3	b/d	31	b/d	45	-1,34 (-7,54; 4,65)^	NIE
	Stopień niepełnosprawności funkcjonalnej	umiarkowany (12-19)	b/d	10	b/d	11	-1,14 (-12,50; 10,20)^	NIE
		wyraźny (20-26)	b/d	63	b/d	58	-4,86 (-9,61; -0,21)^	TAK
		wysoki (27-30)	b/d	30	b/d	31	-3,51 (-10,30; 3,20)^	NIE
	Rasa	czarna	b/d	7	b/d	4	-0,93 (-17,6; 15,7)^	NIE
		biała	b/d	88	b/d	82	-3,72 (-7,95; 0,31)^	NIE
		inna	b/d	16	b/d	22	-6,30 (-15,30; 2,27)^	NIE
Klasy doustnych leków antydepresyjnych stosowanych w skojarzeniu z ESK	SNRI	b/d	63	b/d	61	-3,20 (-7,95; 1,24)^	NIE	
	SSRI	b/d	48	b/d	47	-4,96 (-10,50; 0,41)^	NIE	

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

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

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

^wartość odczytana z wykresu

W badaniu TRANSFORM-1 porównującym esketaminę w aerozolu do nosa 56 mg stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD) w okresie obserwacji 28 dni dla punktu końcowego zmiana punktacji w skali MADRS zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji dla następujących podgrup pacjentów z depresją lekooporną: pacjenci z liczbą wcześniejszych niepowodzeń terapii w obecnym epizodzie depresyjnym wynoszącą 1-2, pacjenci z wyraźnym stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przypadku następujących podgrup pacjentów: pacjenci ogółem, mężczyźni, kobiety, pacjenci w wieku <45, pacjenci w wieku ≥45, pacjenci z wynikiem punktacji MADRS na początku badania ≤mediana, pacjenci z wynikiem punktacji MADRS na początku badania >mediana, pacjenci z liczbą wcześniejszych niepowodzeń terapii w obecnym epizodzie depresyjnym wynoszącą ≥3, pacjenci z umiarkowanym stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej, pacjenci z wysokim stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej, pacjenci rasy czarnej, pacjenci rasy białej, pacjenci rasy innej niż czarna lub biała, pacjenci stosujący w skojarzeniu z ESK doustne leki antydepresyjne z klasy SNRI, pacjenci stosujący w skojarzeniu z ESK doustne leki antydepresyjne z klasy SSRI.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono w rozdz. 3.11.3 AKL wnioskodawcy.

BADANIA RCT – DŁUGOTERMINOWE

Tabela 19. Wyniki skuteczności w badaniu SUSTAIN-1 (Daly 2019)

Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Nawrót choroby podczas fazy podtrzymywania dawki	Chorzy ze stabilną remisją *	b/d**	24 (26,7)***	90	39 (45,3)	86	0,44 (0,23; 0,82)	-0,19 (-0,33; -0,05)	6	TAK p=0,003
	Chorzy ze stabilną odpowiedź bez remisji *	b/d	16 (25,8)***	62	34 (57,6)	59	0,26 (0,12; 0,55)	-0,32 (-0,48; -0,15)	4	TAK p<0,001
	Chorzy ze stabilną remisją i odpowiedzią na leczenie	b/d*	20 (24,1)	83	32 (43,2)	74	0,42 (0,21; 0,82)	-0,19 (-0,34; -0,05)	NNT=6 (3; 20)	TAK p=0,005

* stabilną remisję zdefiniowano jako wynik MADRS ≤ 12 przez ≥ 3 z ostatnich 4 tygodni, z 1 niewłaściwym wynikiem (wynik MADRS >12) lub 1 brakiem oceny MADRS dozwolonym tylko w 13. lub 14. tygodniu; stabilną odpowiedź zdefiniowano jako $\geq 50\%$ zmniejszenie wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu ostatnich 2 tygodni fazy optymalizacji, ale bez uzyskania remisji.

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

*** dane ocenzone (szczegóły rozdz. 3.12.1.1.1 AKL wnioskodawcy, s. 110)

W długoterminowym badaniu SUSTAIN-1 porównującym esketaminę w aerozolu do nosa stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD) w grupie ESK+AD zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby podczas fazy podtrzymywania dawki.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono w rozdz. 3.12.1 AKL wnioskodawcy.

W badaniu okres obserwacji wynosił łącznie 123 tygodnie, brak danych na temat okresu obserwacji dla punktów końcowych dotyczących skuteczności.

Wyniki skuteczności pochodzące z jednoramiennego badania SUSTAIN-2 przedstawiono w rozdz. 3.12.2 AKL wnioskodawcy.

BADANIA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono badań efektywności praktycznej.

OPRACOWANIA WTÓRNE

Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 3.6.1 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

BADANIA RCT – KRÓTKOTERMINOWE

Tabela 20. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu TRANSFORM-2 (Popova 2019)

Punkt końcowy	OBS	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgon	28 dni	1 (0,9)*	115	0 (0,0)	109	7,01 (0,14; 353,95)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane	28 dni	1 (0,9)*	115	0 (0,0)	109	7,01 (0,14; 353,95)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	28 dni	8 (7,0)*	115	1 (0,9)**	109	8,07 (0,99; 65,68)	0,06 (0,01; 0,11)	TAK NNT=16 (9; 100)

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

W badaniu TRANSFORM-2 porównującym esketaminę w aerozolu do nosa stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD) w okresie obserwacji 28 dni w grupie ESK+AD zaobserwowano jedno ciężkie zdarzenie niepożądane (obrażenia w wyniku wypadku drogowego), w następstwie którego w 55 dniu terapii nastąpił zgon pacjenta. W grupie PLC + AD nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych i zgonów.

W grupie ESK+AD w porównaniu do grupy PLC+AD zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (7,0% vs 0,9%).

Ponadto w badaniu TRANSFORM-2 w grupie ESK+AD w porównaniu do grupy PLC+AD zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła: dysocjacja, zaburzenia smaku, zawroty głowy, parestezja, niedoczulica, ortostatyczne zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, nudności, wymioty, niedoczulica jamy ustnej, parestezja jamy ustnej, uczucie upojenia alkoholowego, zwiększone ciśnienie krwi. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 3.13.1.4 AKL wnioskodawcy.

Wyniki bezpieczeństwa pochodzące z badań TRANSFORM-1 i TRANSFORM-2 przedstawiono odpowiednio w rozdz. 3.13.2 i 3.13.3 AKL wnioskodawcy.

BADANIA RCT – DŁUGOTERMINOWE

Tabela 21. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN-1 (Daly 2019)

Punkt końcowy	OBS	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgon	n/o*	0 (0,0)	152	0 (0,0)	145	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Ciężkie AEs ogółem**	28 dni (faza indukcji)	6 (3,9)***	152	b/d	145	n/o	n/o	b/d
	12 tyg. (faza optymalizacji)	0 (0,0)		b/d		n/o	n/o	b/d
	n/o* (faza podtrzymania dawki)							
AEs prowadzące do przerwania leczenia	n/o*	4 (2,6)**	152	3 (2,1)***	145	1,28 (0,28; 5,82)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE

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

W długoterminowym badaniu SUSTAIN-1 porównującym esketaminę w aerozolu do nosa stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD) nie zaobserwowano zgonów. W grupie ESK+AD ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u blisko 4% pacjentów w 28-dniowej fazie indukcji, natomiast nie zaobserwowano ciężkich AEs w fazie optymalizacji i w fazie podtrzymania dawki (brak danych dla grupy PLC+AD). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (2,6% w grupie ESK+AD, 2,1% w grupie PLC+AD).

W badaniu okres obserwacji wyniósł łącznie 123 tygodnie, brak danych na temat okresu obserwacji dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Tabela 22. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN-1 (Daly 2019)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	n/o*	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	11 (7,2)	152	12 (8,3)	145	0,86 (0,37; 2,03)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne	n/o*	Dysocjacja	35 (23,0)	152	0 (0,0)	145	9,09 (4,50; 18,39)	0,23 (0,16; 0,30)	4 (3; 6)	TAK
		Lęk	12 (7,9)		5 (3,4)		2,40 (0,82; 6,99)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
		Stan splątania	9 (5,9)		0 (0,0)		7,45 (1,98; 28,03)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego	n/o*	Zaburzenia smaku	41 (27,0)	152	10 (6,9)	145	4,99 (2,39; 10,40)	0,20 (0,12; 0,28)	5 (3; 8)	TAK
		Senność	32 (21,1)		3 (2,1)		12,62 (3,77; 42,25)	0,19 (0,12; 0,26)	5 (3; 8)	TAK
		Zawroty głowy**	31 (20,4)		7 (4,8)		5,05 (2,15; 11,88)	0,16 (0,08; 0,23)	6 (4; 12)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ESK + AD		PLC + AD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Ból głowy	27 (17,8)	152	14 (9,7)	145	2,02 (1,01; 4,03)	0,08 (0,004; 0,16)	12 (6; 250)	TAK
		Parestezja	11 (7,2)		0 (0,0)		7,56 (2,27; 25,15)	0,07 (0,03; 0,12)	14 (8; 33)	TAK
		Ortostatyczne zawroty głowy	10 (6,6)		3 (2,1)		3,33 (0,90; 12,37)	0,05 (-0,001; 0,09)	n/d	NIE
		Sedacja	10 (6,6)		1 (0,7)		10,14 (1,28; 80,26)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
		Niedoczulica	9 (5,9)		0 (0,0)		7,45 (1,98; 28,03)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
Zaburzenia w obrębie oka	n/o*	Niewyraźne widzenie	24 (15,8)	152	1 (0,7)	145	27,00 (3,60; 202,42)	0,15 (0,09; 0,21)	6 (4; 11)	TAK
		Podwójne widzenie	9 (5,9)		0 (0,0)		7,45 (1,98; 28,03)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
Zaburzenia ucha i błędnika	n/o*	Zawroty głowy***	38 (25,0)	152	8 (5,5)	145	5,71 (2,56; 12,73)	0,19 (0,12; 0,27)	5 (3; 8)	TAK
Zaburzenia naczyniowe	n/o*	Nadciśnienie skurczowe (≥110 mm Hg)	1 (0,7)	152	0 (0,0)	145	7,06 (0,14; 356,01)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Nadciśnienie rozkurczowe (≥180 mm Hg)	2 (1,3)		0 (0,0)		7,10 (0,44; 114,19)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	n/o*	Dyskomfort w jamie nosowej	11 (7,2)	152	4 (2,8)	145	2,75 (0,86; 8,84)	0,04 (-0,004; 0,09)	n/d	NIE
		Podrażnienie gardła	8 (5,3)		1 (0,7)		8,00 (0,99; 64,79)	0,05 (0,01; 0,08)	20 (12; 100)	TAK
		Depresja oddechowa	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit	n/o*	Nudności	25 (16,4)	152	1 (0,7)	145	28,35 (3,79; 212,19)	0,16 (0,10; 0,22)	6 (4; 10)	TAK
		Niedoczulica jamy ustnej	20 (13,2)		0 (0,0)		8,07 (3,26; 19,97)	0,13 (0,08; 0,19)	7 (5; 12)	TAK
		Wymioty	10 (6,6)		1 (0,7)		10,14 (1,28; 80,26)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
		Parestezja jamy ustnej	8 (5,3)		1 (0,7)		8,00 (0,99; 64,79)	0,05 (0,01; 0,08)	20 (12; 100)	TAK
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	n/o*	Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczow.	0 (0,0)	152	0 (0,0)	145	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	n/o*	Zwiększone ciśnienie krwi	10 (6,6)	152	5 (3,4)	145	1,97 (0,66; 5,92)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE

n/o – nie oszacowano; OBS – okres obserwacji;

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

**zawroty głowy nieukładowe (ang. dizziness)

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

W długoterminowym badaniu SUSTAIN-1 porównującym esketaminę w aerozolu do nosa stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła: dysocjacja, stan splątania, zaburzenia smaku, senność, zawroty głowy, ból głowy, parestezja, sedacja, niedoczulica, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, zawroty głowy, podrażnienie gardła, niedoczulica jamy ustnej, wymioty, parestezja jamy ustnej.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, lęk, ortostatyczne zawroty głowy, nadciśnienie skurczowe (≥110 mm Hg), nadciśnienie rozkurczowe (≥180 mm Hg), dyskomfort w jamie nosowej, depresja oddechowa (brak zdarzeń w obu grupach), nudności, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (brak zdarzeń w obu grupach), zwiększone ciśnienie krwi.

Wyniki bezpieczeństwa pochodzące z jednoramiennego badania SUSTAIN-2 przedstawiono w rozdz. 3.14.2 AKL wnioskodawcy.

BADANIA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono badań efektywności praktycznej.

OPRACOWANIA WTÓRNE

Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 3.6.1 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Samalin 2022

W publikacji przedstawiono wyniki skuteczności praktycznej pochodzące z francuskiego programu wczesnego dostępu (ang. early-access programme, EAP).

Pacjenci z depresją lekooporną (N=66, mediana wieku 53 lata, 62,1% kobiety, średnia liczba wcześniej stosowanych leków antydepresyjnych 4,2) otrzymywali leczenie przy pomocy esketaminy podawanej donosowo przez okres 30 dni (mediana). Spośród 46 pacjentów, dla których możliwa była analiza danych, u 22 pacjentów (47,8%) zaobserwowano odpowiedź na leczenie, a 17 pacjentów (37,0%) osiągnęło remisję. W 4. tygodniu leczenia prawdopodobieństwa osiągnięcia remisji u pacjentów wynosiło 31,6% (metoda Kaplana-Meiera). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (>10,0%) były: sedacja, senność, zawroty głowy, nadciśnienie.

Zdaniem autorów publikacji skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo leczenia było zbliżone z wynikami badań eksperymentalnych.

Jones 2022

Analiza post-hoc badań RCT TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 I TRANSFORM-3, której celem było zbadanie, czy płeć pacjentów wpływa na skuteczność leczenia esketaminą depresji odpornej na leczenie. Analiza objęła łącznie 702 pacjentów, w tym 464 kobiety. Nie wykazano istotnego statystycznie związku między płcią pacjentów a skutecznością leczenia ($p>0,35$).

U pacjentów stosujących esketaminę w formie donosowej najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były mdłości, dysocjacja i zawroty głowy, z czego każde zgłaszane było u większego odsetka kobiet niż mężczyzn.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Spravato

Streszczenie profilu bezpieczeństwa:

Najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Spravato były: zawroty głowy (31%), dysocjacja (27%), nudności (27%), ból głowy (23%), senność (18%), zaburzenia smaku (18%), uczucie wirowania (16%), niedoczulica (11%), wymioty (11%) i zwiększenie ciśnienia krwi (10%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- *Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego*

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

- *Zaburzenia neuropsychiatryczne i motoryczne*

Podczas badań klinicznych zgłaszano, że produkt leczniczy Spravato powoduje senność, sedację, objawy dysocjacyjne, zaburzenia percepcji, zawroty głowy, uczucie wirowania i lęk. Działania te mogą upośledzać uwagę, osąd, myślenie, szybkość reakcji i zdolności motoryczne (...)

- *Depresja oddechowa*

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

- **Wpływ na ciśnienie krwi**

Produkt leczniczy Spravato może powodować przejściowe zwiększenie skurczowego i (lub) rozkurczowego ciśnienia krwi, które osiąga wartość maksymalną po około 40 minutach od podania produktu leczniczego i trwa około 1-2 godzin. Po każdej sesji leczenia może wystąpić znaczny wzrost ciśnienia krwi. Produkt leczniczy Spravato jest przeciwwskazany u pacjentów, u których wzrost ciśnienia krwi lub ciśnienia śródczaszkowego stwarza poważne ryzyko. (...)

U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze przed podaniem dawki uważa się za podwyższone (ogólna zasada: >140/90 mmHg u pacjentów w wieku <65 lat i >150/90 mmHg u pacjentów w wieku ≥65 lat), zaleca się dostosowanie stylu życia i (lub) farmakoterapii, w celu obniżenia ciśnienia krwi przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Spravato. Jeśli ciśnienie krwi jest podwyższone przed podaniem produktu leczniczego Spravato, decyzja o opóźnieniu terapii tym produktem leczniczym powinna uwzględniać równowagę korzyści i ryzyka u konkretnego pacjenta.

Po podaniu dawki należy monitorować ciśnienie krwi. Należy mierzyć ciśnienie krwi około 40 minut po podaniu dawki, a następnie, zgodnie z potrzebą kliniczną, aż do spadku wartości. Jeśli ciśnienie krwi pozostaje podwyższone przez dłuższy czas, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem doświadczonym w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Pacjenci, u których wystąpią objawy przełomu nadciśnieniowego, powinni zostać natychmiast przekazani na oddział intensywnej opieki medycznej.

- **Pacjenci z istotnymi klinicznie lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego**

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

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

Nadużywanie, uzależnienie, odstawienie narkotyków

Osoby z nadużywaniem lub uzależnieniem od narkotyków w wywiadzie mogą być bardziej narażone na nadużywanie i niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Spravato. (...)

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

Inne grupy pacjentów z ryzykiem

Produkt leczniczy Spravato należy stosować ostrożnie u pacjentów z następującymi stanami: psychoza obecna lub w wywiadzie, mania lub choroba afektywna dwubiegunowa obecna lub w wywiadzie, nadczynność tarczycy, która jest nieodpowiednio leczona, uraz mózgu, encefalopatia nadciśnieniowa, terapia dokanałowa z zastawkami komorowymi lub dowolny inny stan, związany ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym w wywiadzie. (...)

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze): U pacjentów w podeszłym wieku, leczonych produktem leczniczym Spravato, istnieje większe ryzyko upadku po uruchomieniu, dlatego należy ich uważnie obserwować.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby: Ze względu na spodziewane zwiększenie ekspozycji i brak doświadczenia klinicznego, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Spravato u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy C (ciężką) wg Child Pugh. Zgłaszano hepatotoksyczność podczas przewlekłego stosowania ketaminy, dlatego nie można wykluczyć możliwości wystąpienia takiego efektu w wyniku długotrwałego stosowania produktu leczniczego Spravato.

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

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_pl.pdf

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych innych niż ujęte w aktualnej ChPL Spravato).

Źródło: <https://urpl.gov.pl/pl>

FDA 2022 – Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)

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

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

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

Źródło: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm?event=IndvRemisDetails.page&REMS=386>,

APD wnioskodawcy (rozd. 3.16.2)

4.3. Komentarz Agencji

Spśród RCT porównujących esketaminę w aerozolu do nosa stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD), statystycznie istotną różnicę dla populacji ogólnej w zmianie punktacji w skali MADRS, mierzącej nasilenie depresji, wykazano tylko w krótkoterminowym badaniu TRANSFORM-2 (w badaniu TRANSFORM-3 różnica osiągnęła istotność statystyczną jedynie w przypadku, gdy dane nie zostały poddane ważeniu). Różnica była na korzyść ocenianej interwencji – spadek punktacji o 4 pkt dla porównania ESK+AD vs PLC+AD (wynik sprawozdawany jako LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów), co uznaje się za wynik istotny klinicznie. Należy jednak zwrócić uwagę, że spadek punktacji względem wartości wyjściowych zaobserwowano zarówno w grupie ESK+AD (-21,4 pkt) jak i w grupie PLC+AD (-17 pkt). Ponadto jest to wynik dla 28-dniowego okresu obserwacji, podczas gdy depresja lekooporna jest zazwyczaj leczona przez miesiące lub lata (projekt programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”).

Niemniej jednak w badaniu TRANSFORM-2 dla porównania ESK+AD vs PLC+AD w okresie obserwacji 28 dni zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść ESK+AD dla punktów końcowych częstość odpowiedzi i częstość remisji. Odpowiedź kliniczna zdefiniowana była w badaniu jako $\geq 50\%$ poprawa całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej, natomiast remisję zdefiniowano jako wynik MADRS ≤ 12 .

Ponadto w badaniu długoterminowym SUSTAIN-1 w grupie ESK+AD w porównaniu do grupy PLC+AD zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby podczas fazy podtrzymywania dawki. W badaniu okres obserwacji wynosił łącznie 123 tygodnie, brak danych na temat okresu obserwacji dla punktów końcowych dotyczących skuteczności.

Jeśli chodzi o bezpieczeństwo ocenianej interwencji, należy zwrócić uwagę na wysoki odsetek zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących ESK+AD. W długoterminowym badaniu SUSTAIN-1 w grupie przyjmującej ESK+AD w porównaniu do grupy przyjmującej PLC+AD zaobserwowano znacznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły nie tylko zaburzenia w zakresie układu nerwowego, ale także zaburzenia w obrębie oka czy zaburzenia układu pokarmowego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było *określenie opłacalności stosowania w Polsce esketaminy (Spravato, ESK) w leczeniu dorosłych chorych na depresję lekooporną (ICD-10 F33.1, F33.2) w ramach programu lekowego.*

Populacja

Dorośli chorzy 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; pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami wnioskowanego Projektu programu lekowego leczenia depresji lekoopornej.

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów i konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję esketaminę (ESK) porównano z lekami przeciwdepresyjnymi stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną oraz lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej. *Dodatkowo, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT analiza została przeprowadzona także z perspektywy finansów publicznych obejmującej łączne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.*

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 20-letni, tj. [REDACTED].

Model

W analizie wnioskodawcy wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa wykonany w programie MS Excel 2016. Na podstawie analizy klinicznej (AKL) stwierdzono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, nawrotu objawów choroby i śmierci chorego nie są stałe w czasie i uznano, że *znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego. (...)*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W modelu zastosowano korektę połowy cyklu dla oszacowań kosztów oraz jakości życia. Poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy. Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdz. 7.1 AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 7 analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz w aneksie. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej AE.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną esketaminy i komparatorów oparto na wynikach AKL (częstość występowania odpowiedzi na leczenie oraz remisję). Wiek wejścia do modelu ustalono na 45,6 lat (średnia ważona wartość z badania Popova 2019).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących:

- *koszty esketaminy;*
- *koszty doustnych leków przeciwdepresyjnych;*
- *koszty podania leków;*
- *koszty monitorowania leczenia;*
- *koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym;*

- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty świadczeń ZUS.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych.

Koszty opakowania esketaminy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Koszt opakowania leku Spravato.

Natomiast koszty esketaminy w przeliczeniu na przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 24. Koszt esketaminy uwzględniony w modelu (w przeliczeniu) [zł]

Średni koszt za 1 mg substancji czynnych stosowanych w ramach terapii doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi obliczono przy uwzględnieniu cen z Wykazu leków refundowanych⁹ ważonych udziałami poszczególnych produktów, które z kolei oszacowano na podstawie Danych refundacyjnych NFZ (średni koszt substancji nier refundowanych obliczono z wykorzystaniem danych z portalu Medycyna Praktyczna). Uwzględniając dodatkowo dane dotyczące dobowego zużycia leków (DDD) publikowane przez Światową Organizację Zdrowia [WHO], oszacowano średni dobowy koszt leczenia poszczególnymi substancjami. Szczegóły przedstawiono w tabeli 8 rozdz. 8.1.2 AE.

Biorąc pod uwagę te wartości oszacowano koszt leczenia doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi w ramieniu komparatora. (...) oszacowano, że w analizie podstawowej w ramieniu komparatora na terapię doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi ponoszony jest koszt 26,41 zł w perspektywie płatnika publicznego (i finansów publicznych) oraz 66,30 zł w perspektywie wspólnej w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu. W analizie założono także, że taki sam koszt będzie ponoszony w przypadku chorych stosujących wyłącznie doustne leki przeciwdepresyjne na kolejnych liniach leczenia po niepowodzeniu terapii skojarzonej ESK+AD oraz po niepowodzeniu leczenia komparatora. Powyższe oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Koszty oraz udziały terapii z wykorzystaniem doustnych leków przeciwdepresyjnych stosowanych w ramieniu komparatora (analiza podstawowa)

⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2022 r.

(stosowane w skojarzeniu z ESK) ponoszony jest koszt 14,34 zł w perspektywie płatnika publicznego (i finansów publicznych) oraz 27,06 zł w perspektywie wspólnej w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu. Koszty oraz udziały substancji stosowanych w skojarzeniu z esketaminą w ramieniu interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Koszty oraz udziały substancji stosowanych w skojarzeniu z esketaminą w ramieniu interwencji (analiza podstawowa)

Terapia	Udziały	Koszt dobowy NFZ (zł)	Koszt dobowy wspólny (NFZ + pacjent) (zł)
DUL	52,63%	0,70	1,12
ESC	18,42%	0,00	0,86
SER	14,04%	0,30	0,46
WEN	14,91%	0,67	1,01

DUL – duloksetyna; ESC – escitalopram; SER – sertralina; WEN – wenlafaksyna

Koszt podania ESK wyznaczono na podstawie Zarządzenia programy lekowej. Przyjęto, że podanie ESK odbywać się będzie w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, którego koszt wynosi 108,16 zł, natomiast obserwacja chorego po podaniu leku w ramach wizyty monitorującej. W przypadku komparatora przyjęto zerowy koszt podania leków (przepisanie leków uwzględnionych w analizie odbywa się w ramach wizyt monitorujących / konsultacji u specjalisty).

Przyjęto, że w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym ponoszony jest dodatkowy koszt na poziomie 44,00 zł równy wycenie procedury 89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (ponoszony każdorazowo wraz z kosztem podania dla esketaminy, a dla komparatora 1x/4 tyg.).

Przyjęto, że w ramach kwalifikacji do leczenia esketaminą w ramach programu lekowego ponoszony jest koszt na poziomie 227,16 zł równy sumie wycen procedur:

- 89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu dla oceny nasilenia depresji wg skali MADRS oraz ew. wykluczenia ciąży (44,00 zł);
- świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu wymagającego wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1, tj.: 117 Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT), 119 Aminotransferaza asparaginianowa (AST) oraz L69 Hormon tyreotropowy (TSH) (75,00 zł);
- świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu dla pomiaru ciśnienia krwi oraz badania psychiatrycznego (108,16 zł).

Przyjęto, iż w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z działań niepożądanych ponoszony jest jednorazowy koszt na poziomie 44,00 zł związany z konsultacją z lekarzem w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”.

Użyteczności stanów zdrowia



danych z publikacji Yrondi 2020, które odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego. Szczegóły przedstawiono w AE oraz przekazany aneksie.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu

W celu oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu uwzględniono wyniki badań TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3, SUSTAIN-1, SUSTAIN-2 przedstawionych w AKL. Wartości prawdopodobieństw przyjęte w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla chorych leczonych wnioskowaną technologią i komparatorem

AD – lek antydepresyjny; ESK – esketamina

Pozostałe parametry

Wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku obliczono na podstawie tablic trwania życia GUS.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Dawkowanie esketaminy uwzględnione w analizie podstawowej AE.

Koszt świadczeń ZUS

W ramach perspektywy finansów publicznych uwzględniono koszt świadczeń ZUS związanych z absencją chorobową oraz rentami z tytułu niezdolności do pracy z powodu rozpoznania zaburzeń depresyjnych nawracających (rozpoznanie F33 wg ICD-10). Przyjęto, że

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 29. Zestawienie kosztów i konsekwencji

	Koszty		Wyniki zdrowotne	
	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek
Koszty				
Wyniki zdrowotne				
Koszty				
Wyniki zdrowotne				
Koszty				
Wyniki zdrowotne				

¹¹ w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych oraz długości horyzontu czasowego analizy - przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

[Redacted text block]

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej [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]	[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]
[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]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej [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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

W aneksie przekazanym w ramach uzupełnień testowano dodatkowy wariant analizy scenariuszy, w którym odsetki chorych stosujących poszczególne substancje w ramieniu komparatora przyjęto na poziomie analogicznym jak w ramieniu PLC+AD w badaniu TRANSFORM-2 [Popova 2019]: DUL (55,96%), ESC (15,60%), SER (14,68%) i WEN (13,76%). Wówczas w ramieniu komparatora na doustne leki przeciwdepresyjne ponoszony jest koszt 14,84 zł w perspektywie płatnika publicznego (i finansów publicznych) oraz 27,18 zł w perspektywie wspólnej w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu. W analizie założono także, że taki sam koszt będzie ponoszony w przypadku chorych stosujących wyłącznie doustne leki przeciwdepresyjne na kolejnych liniach leczenia po niepowodzeniu terapii skojarzonej ESK+AD oraz po niepowodzeniu leczenia komparatorem. (...) W drugim wariantcie testowano alternatywne źródło danych dla oszacowania następujących parametrów modelu:

wiek wejścia do modelu;

odsetek kobiet;

użyteczności w stanach uwzględnionych w modelu;

średnie dawkowania esketaminy;

*udziały leków z grupy SSRI i SNRI stosowanych w skojarzeniu z esketaminą;
prawdopodobieństwa odpowiedzi i remisji w I cyklu modelu.*

(...) wymienione wyżej parametry obliczono jako średnią ważoną z danych z badań TRANSFORM-2 oraz TRANSFORM-3 (przeprowadzonego w populacji ≥ 65 lat). Dodatkowo, na podstawie danych z Raportu NFZ o depresji¹² wyznaczono odsetek chorych w wieku 65-75 lat w populacji chorych na depresję w przedziale wiekowym 18-75 lat (21,8%), który stanowi wagę dla danych z badania TRANSFORM-3 w oszacowaniach wariantu alternatywnego.

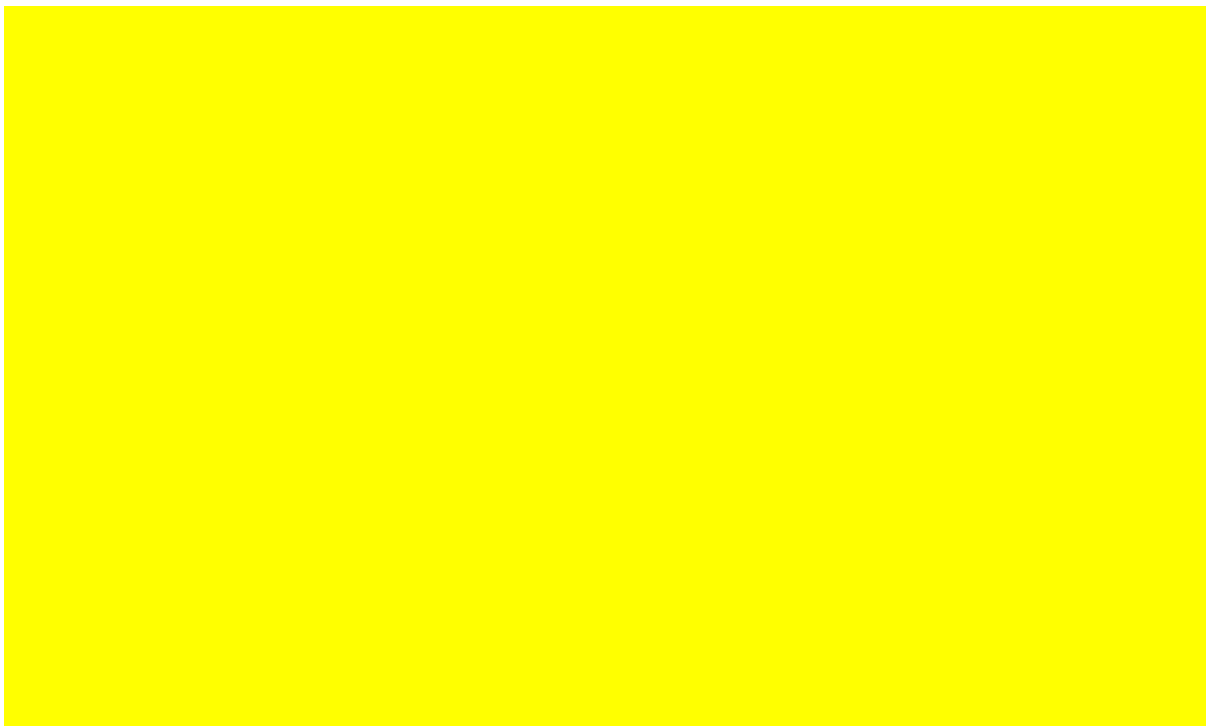
Szczegółowe informacje dotyczące założeń i przyjętych alternatywnych wartości przedstawiono w rozdz. 9 AE i aneksie.

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego.

¹² NFZ o zdrowiu. Depresja, Warszawa, luty 2020

¹³ [redacted]

Rys. 1 Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (1000 iteracji) perspektywa NFZ, [redacted]


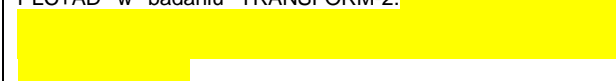
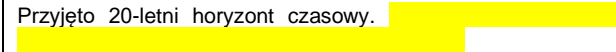


Rys. 2 Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (1000 iteracji) perspektywa NFZ, [redacted]



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populacja w modelu w analizie podstawowej jest węższa niż wnioskowana: nie uwzględnia (z uwagi na przyjęty horyzont czasowy) pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż. 
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W analizie podstawowej występują rozbieżności między zakresem komparatorów objętych przez dane wejściowe dotyczące efektów zdrowotnych, a zakresem komparatorów uwzględnionych w danych kosztowych, szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3.2. W aneksie przekazanym w ramach uzupełnień testowano dodatkowy wariant analizy scenariuszy, w którym odsetki chorych stosujących poszczególne substancje w ramieniu komparatora przyjęto na poziomie analogicznym jak w ramieniu PLC+AD w badaniu TRANSFORM-2. 
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził AE z wykorzystaniem techniki kosztów użyteczności, uzupełniając ją o zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Dodatkowo przeprowadzono analizę z perspektywy finansów publicznych.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto 20-letni horyzont czasowy. 
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości i analizę scenariuszy oraz dla większości parametrów analizę wartości skrajnych. Przeprowadzono także probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

1. W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (20-letni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy. (Rozdz. 14 AE).

2. [redacted] (Rozdz. 14 AE).

3. [redacted]
 W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie [redacted] danych z publikacji Yroni 2020, które odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego. (Rozdz. 14 AE).

4. [redacted] (Rozdz. 14 AE).

Uwagi analityków AOTMiT

1. Zgodnie z rekomendacją CADTH 2020 (negatywną), [redacted].

2. NICE w rekomendacji z 2020 r. zwrócił także uwagę na to, że model ekonomiczny¹⁴ prawdopodobnie przeszacowuje liczbę osób w stanie zdrowia MDE w obu ramionach leczenia. Stwierdzono także, że model ekonomiczny nie odzwierciedla przebiegu choroby i epizodycznego charakteru schorzenia, a wartości prawdopodobieństw przejść między niektórymi stanami zdrowia są niepewne ze względu na projekt badania i uwzględnienie danych z innych badań. Kolejna uwaga dotyczyła wartości użyteczności – według NICE różnice w wartościach użyteczności między stanami zdrowia są prawdopodobnie zawyżone, z uwagi na niewłaściwe modelowanie.

3. SMC w pozytywnej rekomendacji z 2020 r. zwraca z kolei uwagę na to, że założenia dotyczące odstawienia esketaminy nie zostały odpowiednio zbadane i mogą powodować niedoszacowanie zarówno całkowitych kosztów leczenia, jak i przeszacować skuteczność po odstawieniu leczenia. SMC wskazuje, że eksperci kliniczni sugerowali, że leczenie u pewnego odsetka pacjentów może trwać dłużej niż 2 lata ([redacted]).

¹⁴ Zgodnie z pismem wnioskodawcy z dnia 19 stycznia 2022 r. zawierającym odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OT.4231.62.2021.AKP.2, [redacted].

).

3. Również PBAC w negatywnej rekomendacji z 2021 r. wskazuje, że wyniki analizy ekonomicznej dla esketaminy były wrażliwe na kilka danych wejściowych,

), wartości prawdopodobieństw w okresie leczenia podtrzymującego, prawdopodobieństwa nawrotu ze stanu remisji,

koszty podawania i monitorowania, przerwania leczenia i

4.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Uwagi analityków AOTMiT

1. W analizie podstawowej występują rozbieżności między zakresem komparatorów objętych przez dane wejściowe dotyczące efektów zdrowotnych, a zakresem komparatorów uwzględnionych w danych kosztowych. Badania dotyczące skuteczności komparatorów nie obejmują wszystkich technologii alternatywnych. Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności pochodzą z badań pierwotnych, w których komparatorem dla ocenianej interwencji było placebo stosowane w skojarzeniu z doustnymi lekami antydepresyjnymi z grupy SNRI lub z grupy SSRI, podczas gdy oszacowania kosztów przedstawione w AE

Według wnioskodawcy: *zestawianie skuteczności wszystkich kombinacji leków przeciwdepresyjnych wiązałoby się ze zbyt niską wiarygodnością opracowania, a uwzględnione badania kliniczne są wystarczająco wiarygodne dla wnioskowania o skuteczności komparatora zbiorczego* (pismo wnioskodawcy z dnia 19 stycznia 2022 r.)

2. W analizie podstawowej w zakresie procentowego udziału uwzględnionych w kosztach doustnych leków przeciwdepresyjnych w ramieniu ocenianej interwencji i w ramieniu komparatora. W ramieniu ocenianej interwencji odsetki AD przytoczono za badaniem klinicznym TRANSFORM-2, zakładając stosowanie tylko czterech AD, tak jak w badaniu TRANSFORM-2 (duloteksyna 52,63%, escitalopram 18,42%, setralina 14,04%, wenlafaksyna 14,91%).

W aneksie przekazanym w ramach uzupełnień testowano dodatkowy wariant analizy scenariuszy, w którym odsetki chorych stosujących poszczególne substancje w ramieniu komparatora przyjęto na poziomie analogicznym jak w ramieniu PLC+AD w badaniu TRANSFORM-2 [Popova 2019]: DUL (55,96%), ESC (15,60%), SER (14,68%) i WEN (13,76%). Szczegóły rozdz. 5.3.2.

3. Do zaproponowanego programu lekowego kwalifikują się świadczeniobiorcy w wieku 18-75 lat.

4.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i konwergencji. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu (wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów, rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów).

W ramach walidacji konwergencji porównano model opisywany w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego (odnaleziono 3 analizy ekonomiczne w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Spravato: Ross 2020, ICER 2019 i NICE 2020 –

). W opracowaniach Ross 2020, ICER 2019 oraz NICE 2020 uwzględniono tą samą technikę analityczną (CUA) co w AE wnioskodawcy. W publikacjach ICER 2019 i NICE 2020 uwzględniono 20-letni horyzont czasowy, w Ross 2020 i NICE 2020 także 5-letni. Wyniki powyższych opracowań wskazują na y: 0,19 QALY w ICER 2019 i 0,07 QALY w Ross 2020,

. W publikacji NICE 2020 nie podano wartości QALY.

w publikacji ICER 2019 były to wyniki metaanaliz z badań TRANSFORM1 i TRANSFORM 2 lub wyniki badania SUSTAIN-1 obliczone na podstawie odsetków długoterminowych nawrotów i remisji). Ponadto w publikacji ICER 2019 założono 3-miesięczny cykl w modelu,). Jednak należy zauważyć, że

Walidacja zewnętrzna nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań (tj. kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnich) oceniających skuteczność analizowanej interwencji.

Do analizy załączono raport z przeprowadzonej walidacji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników, w związku z powyższym odstąpiono od wykonania obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano zastosowanie produktu leczniczego Spravato (ESK) w skojarzeniu z lekiem antydepresyjnym (AD) względem PLC (placebo) + AD.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie produktu leczniczego Spravato

[Redacted text block]

Należy zwrócić uwagę na

[Redacted text block]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych esketaminy (Spravato) w leczeniu dorosłych chorych na depresję lekooporną.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Dodatkowo, analiza została przeprowadzona także z perspektywy finansów publicznych obejmującej łączne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (od maja 2022 roku do końca kwietnia 2024 roku).

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy 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. Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami projektu programu lekowego leczenia depresji lekoopornej.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Spravato.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Spravato w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)” w ramach nowej grupy limitowej.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oceniającą wpływ szeregu parametrów dot. charakterystyki i liczebności populacji, kosztów oraz skuteczności ocenianej technologii i komparatorów, wśród parametrów uwzględniono [REDACTED].

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

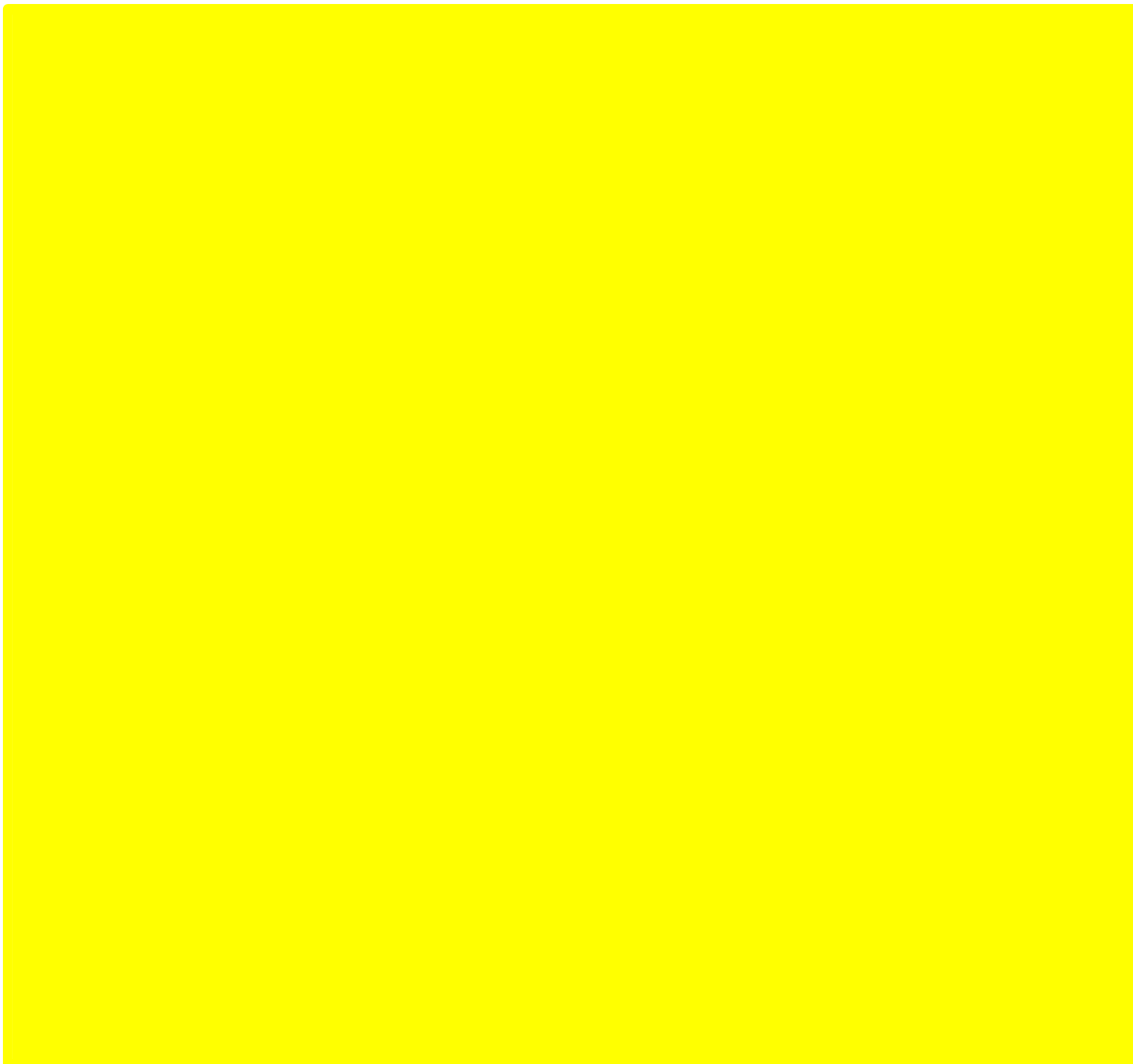
Wnioskodawca przeprowadził prognozy dotyczące liczebności populacji docelowej uwzględniając dane z badania [REDACTED], którego celem było oszacowanie liczebności oraz charakterystyka kliniczna dorosłych pacjentów [REDACTED].

[REDACTED],¹⁵

[REDACTED]¹⁵

Wnioskodawca w ramach wariantu podstawowego założył, że w przypadku refundacji produktu leczniczego Spravato, w przeciągu 2 lat, 100% pacjentów z populacji docelowej rozpocznie leczenie esketaminą.

Etapy oszacowań przedstawiono na rycinie i w tabeli poniżej.



Rycina 1. Szacowana liczebność populacji pacjentów z depresją w Polsce,

Źródło:

Tabela 34. Oszacowanie rocznej liczebności populacji w ramach której przeprowadzono oszacowania analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.1.2)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A.	Populacja osób z depresją lekooporną w Polsce		Liczba dorosłych Źródło:
B.			Oszacowania na podstawie próby chorych z depresją lekooporną.
C.			W każdym wierszu tabeli prezentowane są dane uzyskane po zastosowaniu danego

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
D.	[redacted]	[redacted]	kryterium i wszystkich znajdujących się w wierszach powyżej. Źródło: [redacted]
E.	[redacted]	[redacted]	
F.	[redacted]	[redacted]	
G.	[redacted]	[redacted]	
H.	[redacted]	[redacted]	
I.	[redacted]	[redacted]	

Dawkowanie

Wnioskodawca zakłada, że dawkowanie będzie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego – zgodnie z zapisami projektu PL. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Dawkowanie esketaminy zgodnie z ChPL Spravato

Grupa chorych	Faza indukcji	Faza podtrzymująca
poniżej 65. roku życia	Tygodnie 1-4: Dawka rozpoczynająca w dniu 1.: 56 mg Kolejne dawki: 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu	Tygodnie 5-8: 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu Od tygodnia 9: 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu
od 65. roku życia	Dawka rozpoczynająca w dniu 1.: 28 mg Kolejne dawki: 28 mg, 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu; wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg	Tygodnie 5-8.: 28 mg, 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu; wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg Od tygodnia 9.: 28 mg, 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg
wszyscy chorzy	Pod koniec fazy indukcji należy ocenić dowody korzyści terapeutycznej, aby określić potrzebę kontynuacji leczenia.	Konieczność dalszego leczenia należy okresowo oceniać. W fazie podtrzymującej zaleca się utrzymanie dawki, którą pacjent otrzymuje 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.

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty różniące:

- koszty esketaminy;
- koszty doustnych leków przeciwdepresyjnych;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym;

- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty świadczeń ZUS.

Szczegółowa charakterystyka poszczególnych kategorii kosztowych została przedstawiona w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w analizie AE Wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Założono, że produkt leczniczy Spravato będzie posiadać 100% udziałów w populacji docelowej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują [redacted] wydatków w wariacie [redacted] o blisko [redacted], natomiast w wariacie [redacted]

Wyniki otrzymane z perspektywy wspólnej [redacted], natomiast wyniki otrzymane z perspektywy finansów publicznych [redacted]

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów [mln zł]	Perspektywa NFZ ([redacted])		Perspektywa NFZ ([redacted])	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Oszacowania oparto na danych z badania epidemiologicznego [redacted] Zgodnie z wynikami powyższego badania [redacted] Wnioskodawca w alternatywnym oszacowaniu (w ramach analizy wrażliwości) wykorzystał dane NFZ przedstawione w AWA Depratal 2020, jednak do zawężenia populacji pacjentów lekoopornych, zgodnie z kryteriami PL, posłużono się ponownie danymi z badania [redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca założył, że 100% pacjentów z populacji docelowej zastosuje lek w przeciągu pierwszych dwóch lat wprowadzenia technologii wnioskowanej do refundacji. Powyższe stanowi założenie konserwatywne, z uwagi na szereg czynników, m.in. opóźnione kontraktowanie leczenia w ośrodkach.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Uwzględnione komparatory są spójne z komparatorami przedstawionymi w analizie ekonomicznej, nie są natomiast spójne z danymi przedstawionymi w analizie klinicznej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ nie pozwalają na dokładne określenie liczebności pacjentów spełniających kryteria włączenia i wyłączenia z programu lekowego (szczegółowo rozdział 3.3)
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową, w tym wartości skrajnych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

1.

Założono, że oszacowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących leczenia i stanu chorych na depresję lekooporną jest bardziej wiarygodne niż estymacja oparta na danych epidemiologicznych. Tak jak każde oszacowanie również to przedstawione w niniejszej analizie jest obarczone niepewnością. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników.

Komentarz Analityka Agencji:

W opinii ekspertów badanie Gałęcki 2022, [redacted] oraz uzyskane dane są wiarygodne (szczegół: rozdział 3.4.2). Należy zaznaczyć, że w publikacji Gałęcki 2022 przedstawiono dane dla dwóch fal badania i objęto nim 396 pacjentów z depresją lekooporną. Natomiast [redacted]. Autorzy badania wśród jego ograniczeń wymieniają:

Przeprowadzono [redacted] minimalizacja błędów i zwiększenie dokładności oszacowań w populacji ogólnej pacjentów. Nie przedstawiono jednak oceny niepewności uzyskanych liczebności i odsetków. Dla przykładu, zgodnie z publikacją Gałęcki 2022 odsetek pacjentów z depresją lekooporną wśród pacjentów z aktywnym zaburzeniem depresyjnym wynosi 25,2%. Uwzględniając wielkość próby badanej tj. 1781 pacjentów z MDD oraz zakładając rozkład normalny, 95% przedział ufności wynosi $25,2\% \pm 2,0\%$. W przypadku uwzględnienia górnej granicy przedziału liczebność populacji z depresją lekooporną wyniosłaby 37 640 pacjentów. Jest to wartość zbliżona do wartości przedstawionej w publikacji Gałęcki 2022.

Niepewność wyników wzrasta wraz ze zmniejszeniem liczebności próby badawczej. Na przykład, zgodnie z wynikami badania odsetek osób spośród 396 pacjentów stosujących dwie terapie w przeciągu 24 miesięcy wyniósł $51,8\% \pm 4,9\%$.

[redacted]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Udziały substancji stosowanych w skojarzeniu w ramieniu komparatora dla 5 substancji czynnych

Doustne leki przeciwdepresyjne (AD)	Udział poszczególnych AD	
	W ramieniu komparatora wg badania	W ramieniu komparatora wg badania Gałęcki 2022 (1 i 2 fala, n=191)
Wenlafaksyna		19,4%
Duloksetyna		17,8%
Wenlafaksyna + Mirtazapina		2,6%
Wortiooksetyna		3,1%
Paroksetyna		3,7%

W opinii ekspertów klinicznych liczebność populacji, która może zostać włączona do wnioskowanego programu lekowego wyniesie od 1 120 do 5 000 pacjentów. Należy przy tym zaznaczyć, że opinie trzech ekspertów są z oszacowaniami Wnioskodawcy. Eksperti jednak korzystali

Z uwagi na rozbieżność

2. W analizie wpływu na budżet stwierdzono ograniczenia związane z modelowaniem kosztów, które zostały opisane w Analizie ekonomicznej.

Komentarz Analityka Agencji:

Ograniczenia związane z modelem Wnioskodawcy zostały przedstawione w rozdziale 5.3 niniejszego opracowania.

Dodatkowe ograniczenia

1. Zgodnie z zapisami zaproponowanego programu lekowego stopień ciężkości aktualnego epizodu depresji będzie oceniany wg skali MADRS. natomiast zgodnie z kryterium PL kryterium wyłączenia jest „niedawne (w czasie ostatnich 6 tygodni) zdarzenie sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego”. Zatem pacjenci ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym nie są wykluczeni z leczenia.
2. Uzyskane dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację oszacowań Wnioskodawcy, ze względu na specyficzne kryteria włączenia i wyłączenia z programu lekowego (szczegółowo rozdział 3.3). Liczebność pacjentów, u których postawiono rozpoznanie zgodne z kodem F33.1 i/lub F33.2, w wieku 18-75 lat wynosiła ok. 32-33 tys. w latach 2017-2020. Zgodnie z wynikami badania Gałęcki 2022 odsetek pacjentów z depresją lekooporną wśród pacjentów z aktywnym epizodem depresji wynosi 25,2%, co wskazywałoby, że liczebność pacjentów z depresją lekooporną wynosi ok. 8 000 osób rocznie. Nie jest jednak jasne czy rozkład cech i parametrów w badaniu dotyczących pacjentów z MDD jest zbliżony do populacji określonej kodami F33.1 oraz F33.2.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz scenariuszy (szczegółowo BIA wnioskodawcy, rozdz. 8.4).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na

Z perspektywy płatnika publicznego

Największy wpływ na

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Należy jednak zaznaczyć, że oszacowania liczebności populacji wiążą się z pewną niepewnością związaną z [redacted]. W związku z tym analitycy Agencji przystąpili do przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych, zgodnych z opinią eksperta klinicznego.¹⁶

Według obliczeń własnych w perspektywie płatnika publicznego łączne wydatki w populacji docelowej [redacted]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza dodatkowa. Perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Perspektywa NFZ [mln zł]			Źródła i założenia
	Rok	I rok	II rok	
Wariant z uwzględnieniem opinii ekspertów klinicznych	Scenariusz Istniejący	[redacted]	[redacted]	Liczebność populacji spełniająca kryteria programu lekowego w oparciu o opinię eksperta prof. Janusza Rybakowskiego – 5 000 pacjentów (szczegóły: Tabela 6). Przyjęto, że w każdym roku leczonych jest 2 500 pacjentów. W obliczeniach wykorzystano model Wnioskodawcy.
	Scenariusz Nowy	[redacted]	[redacted]	
	Wydatki Inkrementalne	[redacted]	[redacted]	

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych esketaminy (Spravato) w leczeniu dorosłych chorych na depresję lekooporną.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Spravato spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego zarówno w wariantcie [redacted]. W wariantcie [redacted], natomiast w wariantcie [redacted].

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz scenariuszy. Z perspektywy płatnika publicznego [redacted].

¹⁶ [redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

W opinii ekspertów klinicznych liczebność populacji, która może zostać włączona do wnioskowanego programu lekowego wyniesie od 1 120 do 5 000 pacjentów. Należy przy tym zaznaczyć, że opinie trzech ekspertów są [REDACTED] z oszacowaniami Wnioskodawcy. Uwzględniając wariant populacji w wielkości 5 tys. osób w dwuletnim horyzoncie czasowym analizy w perspektywie płatnika publicznego łączne wydatki w populacji docelowej [REDACTED]

[REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na tym, że



Przyjęcie powyższego założenia pozwoli na wygenerowanie [redacted]. Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane koszty maksymalne finansowania produktu leczniczego Spravato poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski zgłosił uwagę do Punktu 3. Określenie czasu leczenia w programie, w opinii eksperta:

Czas leczenia winien wynosić 4 tygodnie. U pacjentów z korzystnym efektem esketaminy należy po tym okresie kontynuować lek przeciwdepresyjny. U pacjentów, u których podawanie esketaminy nie przyniosło poprawy, należy zastosować inne metody augmentacji leków przeciwdepresyjnych lub rozważyć zastosowanie terapii elektrowstrząsowej.

W odpowiedzi na pytanie dodatkowe¹⁷, prof. Janusz Rybakowski przekazał następujące uzasadnienie:

Ze względu na bardzo wysoki koszt leku, istnieje uzasadnienie do stosowania potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych esketaminą w depresji przez okres max. 4 tygodni. Stosowanie leku przez dłuższy okres nie niesie żadnych dodatkowych korzyści terapeutycznych, a może zwiększyć ryzyko potencjalnych objawów ubocznych związanych z dłuższym stosowaniem esketaminy. U pacjentów z korzystnym efektem esketaminy po 4 tygodniach należy kontynuować lek przeciwdepresyjny. U pacjentów, u których podawanie esketaminy nie przyniosło poprawy, należy zastosować inne metody augmentacji leków przeciwdepresyjnych lub rozważyć zastosowanie terapii elektrowstrząsowej.

Pozostali eksperci nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

¹⁷ Treść pytania: W uwagach do zapisów programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)” – odpowiedź na pytanie 14 formularza, Pan Profesor zgłosił, iż czas leczenia esketaminą powinien wynosić 4 tygodnie. Również w odpowiedzi na pytanie 13 formularza zaznaczył Pan, że refundacja powinna dotyczyć pierwszych 4 tygodni leczenia esketaminą.

Czy moglibyśmy prosić o uzasadnienie takiego ograniczenia czasu leczenia esketaminą w ramach programu lekowego, biorąc pod uwagę, że zgodnie z ChPL Spravato czas leczenia nie jest ograniczony?

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Spravato / esketaminy we wskazaniu depresja oporna na leczenie, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.02.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego esketamine, Spravato. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2020 i SMC 2020) i 6 rekomendacji negatywnych (CADTH 2020, NICE 2020, PBAC 2021, IQWIG 2021, PMAPC 2020, NCPE 2021). W rekomendacji pozytywnej HAS 2020 (dotyczącej zawężonego wskazania względem wnioskowanego w niniejszej AWA) stwierdzono, iż esketamina jest alternatywą w ciężkiej depresji odpornej na leczenie u dorosłych w wieku poniżej 65 lat, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym ciężkim epizodzie depresyjnym oraz w przypadku przeciwwskazań lub oporności na elektrowstrząsy lub u pacjentów, którzy nie mają dostępu do tej terapii lub odmówili jej przyjęcia. Stwierdzono także, że esketamina w połączeniu z SSRI lub SNRI, nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w terapii tych chorych. W pozytywnej rekomendacji SMC 2020 zwrócono uwagę na skuteczność esketaminy wykazaną w badaniach III fazy, ale jednocześnie zwrócono uwagę na brak bezpośrednich dowodów na skuteczność esketaminy w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi innymi niż SSRI/SNRI, czy niepewności związane z przeprowadzoną CUA. Rekomendacje negatywne zwracają uwagę na ograniczenia dostępnych badań RCT: krótki okres obserwacji, niewłaściwy projekt badania (CADTH 2020, NICE 2020, PBAC 2021), brak opłacalności kosztowej (CADTH 2020, NICE 2020, NCPE 2021) lub niepewność wyników analizy ekonomicznej (NICE 2020, PBAC 2021). Według IQWIG 2021 dodatkowa korzyść ze stosowania esketaminy w populacji docelowej nie została udowodniona, ponieważ nie ma odpowiednich danych (badań) dotyczących esketaminy stosowanej w połączeniu z SSRI lub SNRI w porównaniu z ACT (ang. appropriate comparator therapy: augmentacja litem lub augmentacja kwetiapiną o przedłużeniu uwalniania lub połączenie z drugim lekiem przeciwdepresyjnym lub zamiana leków przeciwdepresyjnych w monoterapii na substancję innej klasy). Należy także zauważyć, że negatywna rekomendacja CADTH 2020 dotyczy szerszego wskazania niż wnioskowane: leczenie dorosłych z ciężkim zaburzeniem depresyjnym.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla esketaminy

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2020	Esketamina połączeniu z SSRI lub SNRI w terapii opornego na leczenie ciężkiego zaburzenia depresyjnego u dorosłych w wieku poniżej 65 lat, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej 2 różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie ciężkiej depresji oraz w przypadku przeciwwskazań lub oporności na terapię elektrowstrząsową lub u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie/nie mają dostępu do tej terapii lub odmówili jej przyjęcia. Opinia negatywna odnośnie refundacji w pozostałej części wskazania.	Rekomendacja we wskazaniu węższym niż wnioskowane Rekomendacja pozytywna Esketamina w połączeniu z SSRI lub SNRI jest alternatywą dla leczenia ciężkiej depresji odpornej na leczenie u dorosłych w wieku poniżej 65 lat, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym ciężkim epizodzie depresyjnym ORAZ w przypadku przeciwwskazań lub oporności na elektrowstrząsy lub u pacjentów, którzy nie mają dostępu do tej terapii lub odmówili jej przyjęcia (w przypadku tego wskazania wskazano na niską korzyść kliniczną). W pozostałych sytuacjach klinicznych nie odgrywa żadnej roli w strategii terapeutycznej. Jednocześnie na podstawie dostępnych dowodów naukowych Komitet uważa, że esketamina w połączeniu z SSRI lub SNRI, nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w terapii chorych w wieku poniżej 65 lat, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym ciężkim epizodzie depresyjnym ORAZ w przypadku przeciwwskazań lub oporności na elektrowstrząsy lub u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie/nie mają dostępu do tej terapii lub odmówili jej przyjęcia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020	Leczenie dorosłych z ciężkim zaburzeniem depresyjnym	<p>Wskazano także na brak długoterminowych badań dot. bezpieczeństwa.</p> <p>Rekomendacja negatywna, we wskazaniu szerszym niż wnioskowane</p> <p>CADTH m.in. wskazuje, że wyniki przeprowadzonych badań (TRANSFORM) 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 we wskazanej populacji. W przeanalizowanych badaniach RCT istnieje kilka ważnych ograniczeń, które łącznie skutkują wysokim stopniem niepewności w odniesieniu do wielkości efektu leczniczego esketaminy. Tylko w jednym z dwóch czterotygodniowych badań z randomizacją wykazano statystycznie istotną różnicę między grupami esketaminy i placebo dla pierwszorzędnego punktu końcowego; nie przeprowadzono bezpośrednich porównań esketaminy z innymi znanymi skutecznymi terapiami przeciwdepresyjnymi; pacjenci w badaniach rozpoczęli leczenie nowym doustnym lekiem przeciwdepresyjnym jednocześnie z esketaminą; RCT były krótkotrwałe w stosunku do czasu trwania choroby. M.in. z tych powodów uznano, że wielkość korzyści ze stosowania esketaminy w praktyce klinicznej jest niepewna i potencjalnie niższa niż efekty leczenia esketaminą oszacowane w trzech RCT.</p> <p>Dostępne RCT nie zostały zaprojektowane celem wykazania poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów, poprawy codziennych czynności lub funkcjonowania, zmniejszonej skłonności do samobójstw oraz hospitalizacji lub wizyt na oddziałach ratunkowych.</p> <p>Nie jest pewne, czy wyniki tych badań można uogólnić na populację kanadyjską, ponieważ populacja pacjentów włączona do badań nie odzwierciedla chorych, u których esketamina byłaby najprawdopodobniej stosowana w kanadyjskiej praktyce klinicznej (esketamina byłaby stosowana na późniejszym etapie leczenia niż po braku odpowiedzi na tylko dwa doustne leki przeciwdepresyjne).</p> <p>Zwrócono także uwagę na wybraną populację w badaniach i to, że w rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenci mogą mieć myśli/skłonności samobójcze, krótki okres obserwacji w badaniach (4 tyg.) niewystarczający do osiągnięcia korzystnych efektów leczenia, oraz stwierdzenia czy zdarzenia niepożądane były powodowane przez konkretny lek czy skojarzenie leków. Na podstawie istniejących dowodów nie można było określić optymalnej dawki i czasu trwania terapii esketaminą. Zwrócono też uwagę na potencjalne błędy związane z odślepieniem z powodu ostrych zdarzeń niepożądanych (np. uspokojenie polekowe, dysocjacja, nudności i zmiany sercowo-naczyniowe), o których wiadomo, że są związane z esketaminą. Nie ma dostępnych bezpośrednich dowodów porównujących esketaminę z innymi opcjami terapeutycznymi u pacjentów z MDD, którzy nie zareagowali odpowiednio na wcześniejszą terapię.</p> <p>Zwrócono także uwagę na ograniczenia CUA:</p> <p>Odsetki odpowiedzi i remisji dla samych doustnych leków przeciwdepresyjnych zostały niewłaściwie skorygowane w oparciu o założenie, że dodatkowe wizyty w opiece zdrowotnej skutkowałyby zwiększonym efektem placebo. Stwierdzono także, że założenie, iż pacjenci osiągający i utrzymujący remisję odstawił by esketaminę, jest obecnie niepewne w praktyce klinicznej. Zwrócono też uwagę na to, że uwzględnienie w modelu śmiertelności związanej z samobójstwami wiązało się z niepewnością wynikającą z wyników badań klinicznych, także uwzględnienie zarówno śmiertelności związanej z samobójstwami oraz populacyjnej ogólnej potencjalnie zawyża śmiertelność w modelu. Podkreślono też, że utrzymanie długoterminowego efektu leczenia esketaminą jest niepewne, gdyż są dostępne dane dla maksymalnie 91 tygodni.</p> <p>W analizie podstawowej stosowanie esketaminy (plus doustny lek przeciwdepresyjny) wiązało się z wynikiem ICUR wynoszącym 125 376 USD na rok życia skorygowany o jakość w porównaniu z samym doustnym lekiem przeciwdepresyjnym. Przy progu wynoszącym 50 000 USD/QALY wymagana jest obniżka ceny o około 60%, aby stosowanie esketaminy i doustnego leku przeciwdepresyjnego było uważane za opłacalne.</p>
NICE 2020	Do stosowania w połączeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) u osób dorosłych chorych na depresję oporną na leczenie, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej 2 różne leki przeciwdepresyjne w trwającym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Wytyczne w opracowaniu (dokument przekazany do konsultacji).</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). Także osoby, które będą leczone w ramach NHS, mogą mieć cięższą postać depresji niż pacjenci w badaniach. Istnieją również problemy z modelem ekonomicznym, ponieważ nie odzwierciedla on sposobu leczenia depresji lekoopornej w ramach NHS ani czasu trwania epizodu depresji. Komisja uznała, że model ekonomiczny prawdopodobnie przeszacowuje liczbę osób w stanie zdrowia MDE w obu ramionach leczenia. Dodatkowo uznano, że odsetki odpowiedzi na</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>leczenie i remisji przyjęte dla kolejnych linii leczenia na podstawie STAR*D są niższe niż w publikacji.</p> <p>Istnieje również niepewność odnośnie utrzymania efektu leczenia po odstawieniu esketaminy i jej wpływu na poprawę jakości życia oraz kosztów powtórnych terapii leczenia esketaminą.</p> <p>Komisja stwierdziła, że model ekonomiczny nie odzwierciedla przebiegu choroby i epizodycznego charakteru schorzenia.</p> <p>Stwierdzono także, że wartości prawdopodobieństw przejść między niektórymi stanami zdrowia są niepewne ze względu na projekt badania i uwzględnienie danych z innych badań. Według NICE różnice w wartościach użyteczności między stanami zdrowia są prawdopodobnie zawyżone, z uwagi na niewłaściwe modelowanie</p> <p>Biorąc pod uwagę tę niepewność, szacunki dot. opłacalności esketaminy są znacznie wyższe niż to, co NICE uważa za efektywne kosztowo.</p> <p>Uznano także, że placebo z doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi, jest najbardziej odpowiednim komparatorem, ponieważ dowody na inne metody leczenia są wysoce niepewne.</p> <p>Komitet doszedł także do wniosku, że wykluczenie osób z niedawnymi myślami samobójczymi ogranicza możliwość uogólnienia badań do osób z depresją oporną na leczenie (ponieważ osoby z depresją oporną na leczenie mogą mieć zwiększone ryzyko samobójstwa).</p> <p>Uznano także, że esketamina prawdopodobnie nie jest opłacalna kosztowo w leczeniu depresji opornej na leczenie,</p>
SMC 2020	<p>Do stosowania w połączeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) u osób dorosłych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, które nie odpowiedziały na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W badaniu III fazy z udziałem osób dorosłych (w wieku od 18 do 64 lat) z depresją oporną na leczenie, esketamina w połączeniu z nowo wprowadzonym lekiem przeciwdepresyjnym znacząco obniżyła całkowity wynik w skali MADRS po 4 tyg. leczenia w porównaniu z placebo stosowanym w połączeniu z nowo wprowadzonym lekiem przeciwdepresyjnym.</p> <p>W kolejnym badaniu III fazy wykazano istotnie niższy wskaźnik nawrotów u pacjentów, którzy otrzymywali esketaminę z lekiem przeciwdepresyjnym w porównaniu do placebo z lekiem przeciwdepresyjnym.</p> <p>Leczenie esketaminą zaleca się przez okres co najmniej 6 miesięcy po ustąpieniu objawów.</p> <p>Autorzy zwracają m.in. uwagę na to, że wciąż brakuje bezpośrednich dowodów na skuteczność esketaminy w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi innymi niż SSRI/SNRI, terapią skojarzoną, leczeniem uzupełniającym, elektrowstrząsami lub terapią psychologiczną (w połączeniu z terapią farmakologiczną lub jako samodzielne leczenie).</p> <p>Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, o podobnych założeniach jak u wnioskodawcy i pięcioletnim horyzontem czasowym. Różnica QALY wyniosła 0,352, a ICUR=1 042 £/QALY.</p> <p>Autorzy zwracają uwagę na ograniczenia CUA: m.in. może ona nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej w Szkocji (nie uwzględniono terapii poznawczo-behawioralnej i elektrowstrząsów jako alternatywnych komparatorów).</p> <p>Większość przyjętych prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie pochodzi z badania SUSTAIN-1, gdzie wszyscy pacjenci otrzymali esketaminę 16 tygodni przed randomizacją. To tworzy obawy dotyczące możliwości uogólnienia wyników badania na populację nieleczoną wcześniej esketaminą. Alternatywny scenariusz, w którym skorzystano z wartości prawdopodobieństw dla poszczególnych przejść z badania STAR*D może być bardziej odpowiedni.</p> <p>Założenia dotyczące odstawienia esketaminy nie zostały odpowiednio zbadane i mogą powodować niedoszacowanie zarówno całkowitych kosztów leczenia, jak i przeszacować skuteczność po odstawieniu leczenia. SMC wskazuje, że eksperci kliniczni sugerowali, że leczenie może trwać dłużej niż 2 lata u pewnego odsetka pacjentów.</p> <p>Pomimo opisanych powyżej niepewności uznano, że uzasadnienie ekonomiczne zostało udowodnione.</p>
PBAC 2021	<p>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.</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>PBAC nie rekomenduje stosowania esketaminy w populacji docelowej, ponieważ rola esketaminy w postaci aerozolu do nosa w praktyce klinicznej jest niejasna tj.: niepewność dotyczy znaczenia klinicznego obserwowanych korzyści w badaniach klinicznych, niejasna jest też optymalna dawka i czas trwania leczenia dla każdego chorego, brak danych dot. długoterminowego bezpieczeństwa oraz możliwości wystąpienia tolerancji i uzależnienia a także w jaki sposób esketamina byłaby odpowiednio zintegrowana z praktyką kliniczną, biorąc pod uwagę podawanie i monitorowanie terapii.</p> <p>PBAC uznał, że esketamina powinna być zarezerwowana dla pacjentów, u których rozważono alternatywne terapie poza zastosowaniem dwóch różnych leków</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>przeciwdepresyjnych. PBAC przyznał, że istnieje umiarkowana lub wysoka potrzeba dostępu do alternatywnych opcji leczenia depresji opornej na leczenie, ale uznał, że proponowane umieszczenie esketaminy w algorytmie postępowania po niepowodzeniu dwóch leków przeciwdepresyjnych jest zbyt wczesne, biorąc pod uwagę dostępność innych alternatyw.</p> <p>PBAC uznał, że korzyści z leczenia esketaminą zostały przeszacowane w modelu ekonomicznym ze względu na modelowanie znacznie wyższego odsetka pacjentów powracających do zdrowia w stosunkowo długim okresie czasu. PBAC uznał, że modelowana korzyść była niezgodna z całością dowodów klinicznych. PBAC uznał też modelowane koszty za niepewne.</p> <p>W rekomendacji stwierdzono także, że wymóg podania nowego leku przeciwdepresyjnego z esketaminą jest klinicznie nieodpowiedni; ponadto zwrócono uwagę na potrzebę monitorowania związanego z podawaniem esketaminy ze względu na potencjalne poważne działania niepożądane.</p> <p>Stwierdzono, że projekt badań TRANSFORM, które wymagały rozpoczęcia leczenia za pomocą dwóch nowych leków w tym samym czasie (tj. esketaminy i doustnego leku antydepresyjnego), jest niezgodny z postępowaniem przy depresji opornej na leczenie. Badanie SUSTAIN-1 było zagrożone odświeżeniem (pacjenci przydzieleni do placebo wiedzieli, że nie przyjmują już esketaminy, biorąc pod uwagę natychmiastowe skutki uboczne związane z używaniem esketaminy). Takie podejście prawdopodobnie nie odzwierciedla tego, w jaki sposób zaprzestanie leczenia esketaminą wyglądałoby w praktyce.</p> <p>Badanie STAR*D, wykorzystane do określenia prawdopodobieństwa przejścia, może nie odzwierciedlać współczesnych praktyk leczenia depresji opornej na leczenie. Inne zastrzeżenia dotyczące modelu ekonomicznego dotyczą tego, że większy odsetek pacjentów osiąga powrót do zdrowia w obecnej praktyce klinicznej niż modelowany w grupie otrzymującej placebo. Niskie wskaźniki wyzdrowienia w grupie leczonej wyłącznie doustnymi lekami antydepresyjnymi są oparte na wyższych wskaźnikach nawrotów obserwowanych w badaniu SUSTAIN-1 i niemożności uzyskania wyzdrowienia z kolejnym leczeniem, co jest mało prawdopodobne w praktyce.</p> <p>Różnica w kosztach pomiędzy dwoma ramionami leczenia była spowodowana kosztami esketaminy, które zostały zrekompensowane przez zmniejszone koszty leczenia choroby (głównie koszty hospitalizacji). Nie jest jasne, czy tak znaczące zmniejszenie liczby hospitalizacji nastąpi w praktyce.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej były wrażliwe na kilka danych wejściowych, w szczególności horyzont czasowy, prawdopodobieństwo uzyskania remisji lub odpowiedzi w momencie rozpoczęcia leczenia, wartości prawdopodobieństwa w okresie leczenia podtrzymującego, skuteczność kolejnego schematu leczenia, prawdopodobieństwa nawrotu ze stanu remisji, schemat dawkowania esketaminy w okresie leczenia podtrzymującego (co tydzień/co dwa tygodnie), koszty podawania i monitorowania, przerwania leczenia i wartości użyteczności.</p>
IQWIG 2021 G-BA 2021	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.	<p>Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w odniesieniu do komparatorów</p> <p>Dodatkowa korzyść ze stosowania esketaminy w populacji docelowej nie została udowodniona*, ponieważ nie ma odpowiednich danych (badań) dotyczących esketaminy stosowanej w połączeniu z SSRI lub SNRI w porównaniu z ACT (ang. appropriate comparator therapy: augmentacja litem lub augmentacja kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu lub połączenie z drugim lekiem przeciwdepresyjnym lub zamiana leków przeciwdepresyjnych w monoterapii na substancję innej klasy).</p> <p>4-tyg. badania RCT Transform-2 i Transform-3 są zbyt krótkie, aby można było wyciągnąć wnioski na temat jakichkolwiek dodatkowych korzyści esketaminy stosowanej w połączeniu z SSRI lub SNRI w porównaniu z ACT. Ponadto oba badania badają tylko doraźną terapię. Brak jest danych dotyczących leczenia podtrzymującego.</p> <p>Według G-BA prawidłowe wdrożenie ACT wymagałoby wcześniejszego leczenia lekami przeciwdepresyjnymi w monoterapii.</p>
PMAPC 2020	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.	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Obecnie nie zaleca się stosowania esketaminy w postaci aerozolu do nosa w leczeniu depresji lekoopornej. To zalecenie zostanie zweryfikowane po opublikowaniu rekomendacji NICE.</p> <p>W międzyczasie leczenie depresji lekoopornej powinno być kontynuowane zgodnie z wytycznymi krajowymi i lokalnym postępowaniem.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2021	Do stosowania w połączeniu z SSRI lub SNRI u osób dorosłych z opornym na leczenie ciężkim zaburzeniem depresyjnym, które nie odpowiedziały na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>NCPE zaleca, aby esketamina (Spravato) nie była brana pod uwagę przy refundacji, chyba że można poprawić opłacalność jej stosowania w stosunku do istniejących terapii. Po zapoznaniu się z danymi przedstawionymi przez firmę farmaceutyczną uznano, że nie jest jasne, czy esketamina działa tak samo lub lepiej niż inne terapie. Cena esketaminy jest zbyt wysoka w porównaniu do innych terapii, stąd uznano, że lek ma niski stosunek jakości do ceny.</p>

* Jeżeli G-BA uzna, że oceniany produkt leczniczy nie przynosi żadnych dodatkowych korzyści w stosunku do technologii alternatywnej, roczne koszty leczenia nie mogą przekraczać kosztów odpowiedniego komparatora. Źródło: <https://www.g-ba.de/english/benefitassessment/>

ACT – ang. appropriate comparator therapy; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CUA – analiza kosztów użyteczności; G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MDD – duża depresja (ang. major depressive disorder); MDE – duży epizod depresyjny (ang. major depressive episode); NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PLC – placebo; PMAPC – The Pan Mersey Area Prescribing Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium; SNRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor); SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Cena zbytu [PLN]*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę¹⁸ lek Spravato jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

¹⁸ Dane zgodne z informacjami przedstawionymi we wniosku [redacted]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 02.12.2021 r., znak PLR.4500.2805.2021.11.KKL (data wpływu do AOTMiT: 02.12.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Spravato, Esketaminum, Aeroszol do nosa, roztwór, 28 mg, 1, fiol. 2 dawki, kod GTIN: 05413868117400,

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, tj. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”.

Problem zdrowotny

Depresję oporną na leczenie (Treatment-Resistant Depression – TRD) można zdefiniować jako zaburzenia depresyjne u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne (stosowane w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas) w obecnym epizodzie depresji o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego (Zalecenia KK 2021).

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z polskimi wytycznymi Zalecenia KK 2021: *Wyróżniamy 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 pacjenta (chorób współistniejących), nasilenia objawów depresji, ryzyka suicydalnego i czynników środowiskowych. (...) Potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego polega na dołączeniu drugiego leku, który nie jest lekiem przeciwdepresyjnym. (...)*

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Spravato we wnioskowanym wskazaniu wskazał leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy głównej włączono 4 podwójnie zaślepienie, randomizowane badania TRANSFORM-1 (publikacja Fedgchin 2019), TRANSFORM-2 (publikacja Popova 2019), TRANSFORM-3 (publikacja Ochs-Ross 2020) i SUSTAIN-1 (publikacja Daly 2019) oraz jednoramienne badanie SUSTAIN-2 (publikacja Wajs 2020). Trzy badania TRANSFORM to badania krótkoterminowe – do 28 dni, z kolei badania SUSTAIN to badania długoterminowe – w badaniu SUSTAIN-1 okres obserwacji wynosił łącznie 123 tygodnie, w badaniu SUSTAIN-2 – 60 tygodni.

Ponadto analitycy Agencji odnaleźli opublikowaną po dacie złożenia wniosku publikację Samalin 2022 dotyczącą skuteczności praktycznej esketaminy.

W badaniu TRANSFORM-2 porównującym esketaminę w aerozolu do nosa stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD) w okresie obserwacji 28 dni dla punktu końcowego zmiana punktacji w skali MADRS zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji dla następujących podgrup pacjentów z depresją lekooporną: pacjenci ogółem, kobiety, pacjenci w wieku 45-64, pacjenci z wynikiem punktacji MADRS na początku badania \leq mediany, pacjenci z liczbą wcześniejszych niepowodzeń terapii w obecnym epizodzie depresyjnym ≥ 3 , pacjenci z wysokim stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej, pacjenci z Ameryki Północnej.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przypadku następujących podgrup pacjentów: mężczyźni, pacjenci w wieku 18-44, pacjenci z wynikiem punktacji MADRS na początku badania $>$ mediany, pacjenci z umiarkowanym stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej, pacjenci z wyraźnym stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej, pacjenci z Europy, pacjenci przyjmujący doustne leki antydepresyjne z klasy SNRI, pacjenci przyjmujący doustne leki antydepresyjne z klasy SSRI.

Ponadto zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść ESK+AD dla punktów końcowych częstość odpowiedzi i częstość remisji, nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego utrzymująca się odpowiedź kliniczna. Wczesną odpowiedź kliniczną ($\geq 50\%$ spadek wyniku MADRS do dnia 2.) zaobserwowano u 16,5% pacjentów w grupie ESK+AD i 10,8% pacjentów w grupie PLC+AD (brak danych o istotności statystycznej różnicy).

Istotną statystycznie różnicę na korzyść ESK+AD zaobserwowano także w zmianie punktacji w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS), kwestionariusza zdrowia chorego PHQ-9, skali ogólnego wrażenia klinicznego mierzącej ciężkość obecnych objawów (CGI-S). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przypadku kwestionariusza lęku uogólnionego (GAD-7); brak danych na temat istotności zaobserwowanych zmian w przypadku kwestionariuszy oceny jakości życia EQ-5D-5L i EQ-5D-5L VAS.

W długoterminowym badaniu SUSTAIN-1 porównującym esketaminę w aerozolu do nosa stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD) w grupie ESK+AD zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby podczas fazy podtrzymywania dawki.

W badaniu okres obserwacji wynosił łącznie 123 tygodnie, brak danych na temat okresu obserwacji dla punktów końcowych dotyczących skuteczności.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu TRANSFORM-2 porównującym esketaminę w aerozolu do nosa stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD) w okresie obserwacji 28 dni w grupie ESK+AD zaobserwowano jedno ciężkie zdarzenie niepożądane (obrażenia w wyniku wypadku drogowego), w następstwie którego w 55 dniu terapii nastąpił zgon pacjenta. W grupie PLC + AD nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych i zgonów.

W grupie ESK+AD w porównaniu do grupy PLC+AD zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (7,0% vs 0,9%).

W długoterminowym badaniu SUSTAIN-1 porównującym esketaminę w aerozolu do nosa stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD) nie zaobserwowano zgonów. W grupie ESK+AD ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u blisko 4% pacjentów w 28-dniowej fazie indukcji, natomiast nie zaobserwowano ciężkich AEs w fazie optymalizacji i w fazie podtrzymania dawki (brak danych dla grupy PLC+AD). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (2,6% w grupie ESK+AD, 2,1% w grupie PLC+AD).

Ponadto w grupie ESK+AD zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: dysocjacja, stan splątania, zaburzenia smaku, senność, zawroty głowy, ból głowy, parestezja, sedacja, niedoczulica, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, zawroty głowy, podrażnienie gardła, niedoczulica jamy ustnej, wymioty, parestezja jamy ustnej.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, lęk, ortostatyczne zawroty głowy, nadciśnienie skurczowe (≥ 110 mm Hg), nadciśnienie rozkurczowe (≥ 180 mm Hg), dyskomfort w jamie nosowej, depresja oddechowa (brak zdarzeń w obu grupach), nudności, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (brak zdarzeń w obu grupach), zwiększone ciśnienie krwi.

W badaniu SUSTAIN-1 okres obserwacji wynosił łącznie 123 tygodnie, brak danych na temat okresu obserwacji dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano zastosowanie produktu leczniczego Spravato (ESK) w skojarzeniu z lekiem antydepresyjnym (AD) względem PLC (placebo) + AD.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie produktu leczniczego Spravato

[Redacted text block]

Należy zwrócić uwagę na [Redacted text], czy [Redacted text].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Spravato spowoduje [Redacted text] wydatków płatnika publicznego zarówno w wariantcie [Redacted text]. W wariantcie [Redacted text], natomiast w wariantcie [Redacted text].

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz scenariuszy. Z perspektywy płatnika publicznego [Redacted text]

[Redacted text block]

W opinii ekspertów klinicznych liczebność populacji, która może zostać włączona do wnioskowanego programu lekowego wyniesie od 1 120 do 5 000 pacjentów. Należy przy tym zaznaczyć, że opinie trzech ekspertów są z oszacowaniami Wnioskodawcy. Uwzględniając wariant populacji w wielkości 5 tys. osób w dwuletnim horyzoncie czasowym analizy w perspektywie płatnika publicznego łączne wydatki w populacji docelowej

Uzyskane dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację oszacowań Wnioskodawcy, ze względu na specyficzne kryteria włączenia i wyłączenia z programu lekowego oraz braki danych dotyczące stosowanej farmakoterapii z uwagi na to, że część pacjentów stosuje leki nierefundowane. Liczebność pacjentów, u których postawiono rozpoznanie zgodne z kodem F33.1 i/lub F33.2, w wieku 18-75 lat wynosiła ok. 32-33 tys. rocznie w latach 2017-2020. Zgodnie z wynikami badania Gałecki 2022 odsetek pacjentów z depresją lekooporną wśród pacjentów z aktywnym epizodem depresji wynosi 25,2%, co wskazywałoby, że liczebność pacjentów z depresją lekooporną wynosi ok. 8 000 osób rocznie. Nie jest jednak jasne czy rozkład cech i parametrów w badaniu dotyczących pacjentów z MDD jest zbliżony do populacji pacjentów z umiarkowanymi bądź ciężkimi zaburzeniami depresji nawracającej określonej kodami F33.1 oraz F33.2.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2020 i SMC 2020) i 6 rekomendacji negatywnych (CADTH 2020, NICE 2020, PBAC 2021, IQWIG 2021, PMAPC 2020, NCPE 2021). W rekomendacji pozytywnej HAS 2020 (dotyczącej zawężonego wskazania względem wnioskowanego w niniejszej AWA) stwierdzono, iż esketamina jest alternatywą w ciężkiej depresji odpornej na leczenie u dorosłych w wieku poniżej 65 lat, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym ciężkim epizodzie depresyjnym oraz w przypadku przeciwwskazań lub oporności na elektrowstrząsy lub u pacjentów, którzy nie mają dostępu do tej terapii lub odmówili jej przyjęcia. Stwierdzono także, że esketamina w połączeniu z SSRI lub SNRI, nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w terapii tych chorych. W pozytywnej rekomendacji SMC 2020 zwrócono uwagę na skuteczność esketaminy wykazaną w badaniach III fazy, ale jednocześnie zwrócono uwagę na brak bezpośrednich dowodów na skuteczność esketaminy w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi innymi niż SSRI/SNRI, czy niepewności związane z przeprowadzoną CUA. Rekomendacje negatywne zwracają uwagę na ograniczenia dostępnych badań RCT: krótki okres obserwacji, niewłaściwy projekt badania (CADTH 2020, NICE 2020, PBAC 2021), brak opłacalności kosztowej (CADTH 2020, NICE 2020, NCPE 2021) lub niepewność wyników analizy ekonomicznej (NICE 2020, PBAC 2021). Według IQWIG 2021 dodatkowa korzyść ze stosowania esketaminy w populacji docelowej nie została udowodniona, ponieważ nie ma odpowiednich danych (badań) dotyczących esketaminy stosowanej w połączeniu z SSRI lub SNRI w porównaniu z ACT (ang. *appropriate comparator therapy*: augmentacja litem lub augmentacja kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu lub połączenie z drugim lekiem przeciwdepresyjnym lub zamiana leków przeciwdepresyjnych w monoterapii na substancję innej klasy). Należy także zauważyć, że negatywna rekomendacja CADTH 2020 dotyczy szerszego wskazania niż wnioskowane: leczenie dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym.

Uwagi do programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski zgłosił uwagi do czasu leczenia w programie lekowym:

Ze względu na bardzo wysoki koszt leku, istnieje uzasadnienie do stosowania potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych esketaminą w depresji przez okres max. 4 tygodni. Stosowanie leku przez dłuższy okres nie niesie żadnych dodatkowych korzyści terapeutycznych, a może zwiększyć ryzyko potencjalnych objawów ubocznych związanych z dłuższym stosowaniem esketaminy. U pacjentów z korzystnym efektem esketaminy po 4 tygodniach należy kontynuować lek przeciwdepresyjny. U pacjentów, u których podawanie esketaminy nie przyniosło poprawy, należy zastosować inne metody augmentacji leków przeciwdepresyjnych lub rozważyć zastosowanie terapii elektrowstrząsowej.

Pozostali eksperci nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		Komentarz oceniającego
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	
I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:				
1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia): 1a. Nie uwzględniono następujących publikacji: - rekomendacji refundacyjnych: PBAC 2021, IQWIG 2021 - wytycznych klinicznych: Kasper 2020, McIntyre 2021.	TAK	-	-	-
1b. Opis rekomendacji refundacyjnych przedstawiony w analizie problemu decyzyjnego (APD) jest niewystarczający, gdyż został ograniczony do wskazania, czy dana rekomendacja jest pozytywna bądź negatywna i jakiej populacji dotyczy (rozdz. 4.1.1 APD). W APD należy streścić główne argumenty przedstawione w odnalezionych rekomendacjach.	TAK	-	-	-
1c. W analizie klinicznej (AKL) nie uwzględniono badań pierwotnych dotyczących skuteczności praktycznej; badania takie zostały wykluczone m.in. ze względu na niewłaściwą metodykę (Tab. 91 s. 249 AKL). W AKL należy przedstawić dowody dotyczące skuteczności praktycznej.	TAK	-	-	-
II. W ramach analizy klinicznej (AKL):				
2. Przegląd nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia):	NIE	1. Przegląd systematyczny nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia): Według wnioskodawcy (Tab. 1 s. 24 AKL) komparatorami dla ocenianej interwencji są: „leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę	?	Wnioskodawca przedstawił dodatkowe argumenty dotyczące trudności w przedstawieniu takiego porównania.

<p>Według wnioskodawcy (Tab. 1 s. 24 AKL) komparatorami dla ocenianej interwencji są: „leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną (...)” oraz „leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi (...)”. Tymczasem odnalezione badania pierwotne jako komparator uwzględniają jedynie placebo stosowane w skojarzeniu z doustnymi lekami antydepresyjnymi z grupy inhibitorów zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI).</p> <p>W takim wypadku należy dokonać zestawienia wyników badań dotyczących ocenianej interwencji i badań dotyczących wszystkich pozostałych technologii alternatywnych. Ponadto wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, pozwalające na porównanie ocenianej interwencji z technologiami alternatywnymi, powinny być przedstawione w ramach analizy głównej AKL w sposób bardziej szczegółowy, pozwalający na porównanie ocenianej interwencji z poszczególnymi komparatorami.</p>		<p>kliniczną (...) oraz „leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi (...)”. Tymczasem odnalezione badania pierwotne jako komparator uwzględniają jedynie placebo stosowane w skojarzeniu z doustnymi lekami antydepresyjnymi z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI).</p> <p>W takim wypadku należy dokonać zestawienia wyników badań dotyczących ocenianej interwencji i badań dotyczących wszystkich pozostałych technologii alternatywnych. Ponadto wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, pozwalające na porównanie ocenianej interwencji z technologiami alternatywnymi, powinny być przedstawione w ramach analizy głównej AKL w sposób bardziej szczegółowy, pozwalający na porównanie ocenianej interwencji z poszczególnymi komparatorami.</p> <p>W odpowiedzi Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. z dnia 19 stycznia 2022 r., wskazano, że „w analizie uwzględniono przegląd systematyczny Dold 2020, autorzy którego odnosili wielkość efektu uzyskiwanego podczas terapii esketaminą do efektu dla terapii skojarzonej za pomocą leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych II generacji.” Należy jednak zwrócić uwagę, że w AKL wnioskodawcy przedstawiono jedynie w formie opisowej główne wyniki i wnioski przeglądu Dold 2020, a sam przegląd obejmuje porównanie esketaminy tylko z sześcioma lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, które nie odpowiadają lekom uwzględnionym w stosowanych w Polsce schematach doustnego leczenia antydepresyjnego przedstawionych w AE i BIA wnioskodawcy (AE Wnioskodawcy s. 36-37).</p>		
III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):				
<p>3. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia):</p> <p>3a. W AE występują rozbieżności między zakresem komparatorów objętych przez dane wejściowe dotyczące efektów zdrowotnych, a zakresem komparatorów uwzględnionych w danych kosztowych. Badania dotyczące skuteczności komparatorów nie obejmują wszystkich technologii alternatywnych. Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności pochodzą z badań pierwotnych, w których komparatorem dla ocenianej interwencji było placebo stosowane w skojarzeniu z doustnymi lekami antydepresyjnymi z grupy SNRI lub z grupy SSRI, [redacted]</p>	NIE	<p>2. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia):</p> <p>3a. W AE występują rozbieżności między zakresem komparatorów objętych przez dane wejściowe dotyczące efektów zdrowotnych, a zakresem komparatorów uwzględnionych w danych kosztowych. Badania dotyczące skuteczności komparatorów nie obejmują wszystkich technologii alternatywnych. Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności pochodzą z badań pierwotnych, w których komparatorem dla ocenianej interwencji było placebo stosowane w skojarzeniu z doustnymi lekami antydepresyjnymi z grupy SNRI lub z grupy SSRI, [redacted].</p> <p>Przytoczone w odpowiedzi Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. z dnia 19 stycznia 2022 r. uzasadnienie, że „dane wejściowe dotyczące efektów zdrowotnych uwzględnionych komparatorów pochodzą z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w Analizie klinicznej, co zapewnia spójność całego raportu HTA” jest niewystarczające. Uwzględnienie w modelu efektów zdrowotnych z badań obejmujących tylko cztery doustne leki antydepresyjne (AD), przy równoczesnym uwzględnieniu w ramieniu komparatora kosztów wszystkich stosowanych w Polsce schematów doustnego leczenia</p>	?	<p>Według wnioskodawcy zestawienie skuteczności wszystkich kombinacji leków przeciwdepresyjnych wiązałoby się ze zbyt niską wiarygodnością opracowania, a uwzględnione badania kliniczne są wystarczająco wiarygodne dla wnioskowania o skuteczności komparatora zbiorczego.</p>

		<p>antydepresyjnego, tj. [redacted] schematów (AE Wnioskodawcy s. 36-37), nie zapewnia spójności analiz. Tym bardziej, że w analizach nie wykazano porównywalnej skuteczności wszystkich [redacted] schematów AD, których koszty uwzględniono (w odniesieniu do skuteczności wykazanej w badaniach dla czterech leków stosowanych w konkretnych odsetkach). Jeśli istnieją takie dowody, należy je przedstawić. Ponadto należy przeprowadzić analizę wrażliwości, w której liczba i rodzaj schematów AD uwzględnionych w danych wejściowych dotyczących efektów zdrowotnych, odpowiadać będzie schematom AD uwzględnionym w kosztach. Zasadne wydaje się też przetestowanie alternatywnych struktur kosztów w ramieniu komparatora (i terapii dodanej w ramieniu interwencji), celem wykazania jaki to ma wpływ na wyniki.</p> <p>Wnioskodawca uzasadnia przyjęte podejście tym, że [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Ponadto należy podkreślić niespójność w zakresie procentowego udziału uwzględnionych w kosztach doustnych leków przeciwdepresyjnych w ramieniu ocenianej interwencji i w ramieniu komparatora. W ramieniu ocenianej interwencji odsetki AD przytoczono za badaniem klinicznym TRANSFORM-2, zakładając stosowanie tylko czterech AD, tak jak w badaniu TRANSFORM-2 (duloteksyna 52,63%, escitalopram 18,42%, setralina 14,04%, wenlafaksyna 14,91%). W ramieniu komparatora odsetki przyjęto [redacted]:</p> <p>duloteksyna [redacted] vs 56,0%, escitalopram [redacted] vs 15,6%, setralina [redacted] vs 14,7%, wenlafaksyna [redacted] vs 13,8%.</p>		
<p>3b. Ze względu na brak danych dotyczących porównania skuteczności ocenianej interwencji z częścią komparatorów (patrz pkt a), w AE należy dodatkowo przedstawić zestawienie kosztów miesięcznej terapii jednego pacjenta dla wszystkich schematów leczenia przeciwdepresyjnego stosowanych w ocenianym wskazaniu, zgodnie z informacjami dotyczącymi wyboru komparatorów przedstawionymi w APD wnioskodawcy.</p>	TAK	-	-	
<p>3c. Do zaproponowanego programu lekowego kwalifikują się świadczeniobiorcy w wieku 18-75 lat. [redacted]</p> <p>[redacted]</p>	NIE	<p>3b. Do zaproponowanego programu lekowego kwalifikują się świadczeniobiorcy w wieku 18-75 lat. [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>- odsetki chorych stosujących esketaminę z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwytu zwrotnego [redacted]</p>	TAK	<p>Zgodnie z pismem wnioskodawcy z dnia 17.02.2022 r.: W aneksie do raportu HTA przedstawiono wariant analizy scenariuszy, w ramach którego testowano uwzględnienie danych dla [redacted]</p>

<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Model powinien uwzględniać wyniki zdrowotne dla całego zakresu wiekowego wnioskowanej populacji.</p>		<p>serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI) uwzględniono na podstawie danych dla ramienia ESK+AD z badania TRANSFORM-2,</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Projekt programu lekowego, w tym zapisy dotyczące wieku włączanych pacjentów, zostały zaakceptowane przez wnioskodawcę w dn. 1 grudnia 2021 r. w piśmie skierowanym do Ministerstwa Zdrowia</p>		<p>populacji w wieku 18-64 lat oraz ≥ 65. roku życia</p>
<p>3d. W analizie AE nie przedstawiono kosztów związanych z nawrotem choroby, w tym kosztów hospitalizacji. Zgodnie z ChPL Spravato definicja nawrotu w badaniach obejmowała: „wynik całkowity MADRS ≥ 22 przez 2 kolejne tygodnie lub hospitalizację z powodu nasilenia depresji lub jakiegokolwiek innego istotnego klinicznie zdarzenia, wskazującego na nawrót”. Ponadto wyniki badania SUSTAIN-1 wskazują na wysoki odsetek hospitalizacji u pacjentów uczestniczących w badaniu.</p>	TAK	-	-	
<p>4. Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia):</p> <p>4a. [redacted]</p>	TAK	-	-	
<p>4b [redacted]</p>	NIE	<p>3. Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia):</p> <p>[redacted]</p>	TAK	<p>Zgodnie z pismem wnioskodawcy z dnia 17.02.2022 r.: Źródła danych do wymienionych badań zostały dołączone wraz z niniejszym pismem. Ponadto w aneksie do</p>

		<p>[redacted]</p> <p>Uwaga wnioskodawcy, iż [redacted]</p> <p>[redacted] nie uzasadnia nieudostępnienia Agencji niepublikowanych danych źródłowych. [redacted]</p>		<p>raportu HTA wartości niepublikowane zostały wymienione w tabeli i przyporządkowano im odpowiednie źródła.</p>
<p>5. Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>5a. Nie testowano alternatywnego dawkowania esketaminy w ramach analizy wrażliwości.</p>	TAK	-	-	
<p>b. Wnioskodawca odstąpił od wykonania analizy probabilistycznej, uzasadniając to w następujący sposób „Wyniki analizy wrażliwości (...) wskazują jednak, że [redacted]”</p> <p>Powyższe uzasadnienie jest niewystarczające. Należy zaznaczyć, że analiza probabilistyczna (PSA) polega na jednoczesnym, (pseudo)losowym wyborze wartości wielu parametrów i pozwala na lepsze określenie niepewności związanej z wnioskowaniem z analizy. [redacted]</p>	TAK	-	-	
IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):				
<p>6. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p>Z uwagi na to, że oszacowania populacji zostały oparte o nieopublikowane badanie [redacted]</p>	NIE	<p>4. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p>Z uwagi na to, że oszacowania populacji zostały oparte wyłącznie [redacted], obejmujące małą liczbę pacjentów, konieczne jest przeprowadzenie oszacowań w oparciu o dostępne dane</p>	TAK/NIE	<p>Wnioskodawca w alternatywnym oszacowaniu (w ramach analizy wrażliwości) wykorzystał dane NFZ przedstawione w AWA Depratal 2020, jednak do</p>

<p>obejmujące małą liczbę pacjentów, konieczne jest przeprowadzenie oszacowań w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne. Według BIA wnioskodawcy (s. 18): „wielkość populacji chorych z depresją lekooporną ograniczono poprzez nałożenie kolejnych warunków z wnioskowanego Projektu programu lekowego leczenia depresji lekoopornej przy uwzględnieniu danych z pliku [redacted] chorych z badania wybrano tylko tych, których spełniają zapisy programu lekowego, a przypisane wybranym chorym wagi pozwoliły oszacować ostateczną liczebność populacji docelowej”.</p> <p>Nie jest jasne, czy wyjściowe oszacowania pacjentów z depresją zostały oparte na właściwych danych epidemiologicznych. Według APD wnioskodawcy (s. 36): [redacted]</p> <p>kraju w wieku produkcyjnym wystąpił w ciągu dotychczasowego życia przynajmniej jeden epizod depresyjny o dowolnym nasileniu. Według przytoczonego badania dotyczy to [redacted], które w ciągu dotychczasowego życia doświadczyły epizodu depresyjnego. Dane te nie uwzględniają jednak populacji dzieci i osób powyżej 65 r.ż.”</p>		<p>epidemiologiczne. W BIA nie przedstawiono uzasadnienia, dlaczego odstąpiono od uwzględnienia alternatywnych danych, a także nie omówiono ograniczeń badania [redacted]</p> <p>Przedstawiony w odpowiedzi Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. z dnia 19 stycznia 2022 r. argument, iż „przedstawione w publikacji Gałęcki 2022 oszacowania wielkości populacji z depresją oraz depresją lekooporną są zbieżne z tymi zaprezentowanymi w badaniu [redacted] nie uzasadnia odstąpienia od alternatywnego sposobu oszacowania populacji. Tym bardziej, że oszacowania przedstawione w publikacji [redacted], podobnie jak oszacowania przedstawione w analizie wnioskodawcy i nie stanowią alternatywnego źródła danych. W analizie wrażliwości należy przetestować wariant uwzględniający oszacowanie populacji wykonane w oparciu o alternatywne dane epidemiologiczne.</p>		<p>[redacted]</p> <p>Należy przy tym zaznaczyć, że zgodnie z opinią autorów badania Gałęcki 2022 jest ono jedynym badaniem charakteryzującym pacjentów lekoopornych w Polsce.</p>
<p>7. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p> <p>7a. W BIA Wnioskodawcy (rodz. 2.5) i w modelu BIA (arkusz populacja_ChPL, arkusz wariant min, arkusz wariant max) sposób oszacowania populacji docelowej został przedstawiony w sposób niewystarczający, co utrudnia weryfikację. Kolejne etapy oszacowania populacji należy przedstawić bardziej szczegółowo, w formie tabelarycznej, z podaniem poszczególnych wyników i źródeł danych. Tab. 3 s. 21 BIA nie zawiera wszystkich koniecznych danych.</p>	NIE	<p>5. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p> <p>W BIA Wnioskodawcy (rodz. 2.5) i w modelu BIA (arkusz populacja_ChPL, arkusz wariant min, arkusz wariant max) sposób oszacowania populacji docelowej został przedstawiony w sposób niewystarczający, co utrudnia weryfikację. Kolejne etapy oszacowania populacji należy przedstawić bardziej szczegółowo, w formie tabelarycznej, z podaniem poszczególnych wyników i źródeł danych. Tab. 3 s. 21 BIA nie zawiera wszystkich koniecznych danych.</p> <p>W odpowiedzi z dnia 19 stycznia 2022 r. Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. przedstawiono kolejne etapy oszacowania. Natomiast w wyniku weryfikacji analitycy Agencji otrzymali rozbieżne wartości liczebności populacji docelowej względem wartości przedstawionych w tabeli 1 AE Wnioskodawcy, s. 19 (zestawienie przedstawiono w tabeli – załącznik 1). Proszę o wyjaśnienie metody projekcji danych i zaistniałych rozbieżności.</p>	TAK	-
<p>7b. Brak jest dostępu do treści badania [redacted] oraz opisu danych z pliku [redacted], na podstawie których oszacowano liczebność populacji docelowej: „Liczebność populacji docelowej oszacowano</p>	TAK			

na podstawie danych z badania [redacted] oraz danych indywidualnych chorych włączonych do badania zamieszczonych w pliku [redacted] dołączonym do raportu" (BIA Wnioskodawcy, s. 17).				
V. Wskazanie źródeł danych:				
<p>8. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>8a. [redacted]</p>	NIE	<p>6. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>[redacted]</p> <p>W celu umożliwienia weryfikacji wskazanych wyżej niepublikowanych danych, powinny one być dostarczone Agencji.</p> <p>[redacted]</p>	TAK	<p>Zgodnie z pismem wnioskodawcy z dnia 17.02.2022 r.: Źródła danych do wymienionych badań zostały dołączone wraz z niniejszym pismem. Ponadto w aneksie do raportu HTA wartości niepublikowane zostały wymienione w tabeli i przyporządkowano im odpowiednie źródła</p>
<p>8b. [redacted]</p>	TAK	-	TAK	-
<p>8c. [redacted]</p>	TAK	-	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna: nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

14. Źródła

Badania pierwotne

SUSTAIN-1 (Daly 2019)	Daly E.J., Trivedi M.H., Jan k A., i in., Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression A Randomized Clinical Trial, <i>JAMA Psychiatry</i> , 76(9):893-903, 2019
SUSTAIN-2 (Wajs 2020)	Wajs E., Aluisio L., Holder R., i in., Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2), <i>J Clin Psychiatry</i> , 81:3, 2020
TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019)	Fedgchin M., Trivedi M., Daly E.J., Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1), <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> , 22(10): 616–630, 2019
TRANSFORM-2 (Popova 2019)	Popova V., Daly E.J., Trivedi M., i in., 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>Am J Psychiatry</i> , 176:6, 2019
TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020)	Ochs-Ross R., Daly E.J., Zhang Y., i in., Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression—TRANSFORM-3, <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> 28:2, 2020

Badania wtórne

Bahji 2021	Bahjia A., Vazqueza G.H., Zarate Jr C.A., Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis, <i>Journal of Affective Disorders</i> , 278, 542-555, 2021
Di Vincenzo 2021	Di Vincenzo J.D., Siegel A., Lipsitz O., i in., The effectiveness, safety and tolerability of ketamine for depression in adolescents and older adults: A systematic review, <i>Journal of Psychiatric Research</i> , 137, 232-241, 2021
Dold 2020	Dold M., Bartova L., Kasper S., Treatment Response of Add-On Esketamine Nasal Spray in Resistant Major Depression in Relation to Add-On Second-Generation Antipsychotic Treatment, <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> , 23(7): 440–445, 2020
McIntyre 2020	McIntyre R.S., Carvalhoa I.P., Leanna L.M.W., i in., The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis, <i>Journal of Affective Disorders</i> , 276, 576-584, 2020
Papakostas 2020	Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrough JW, Mathew SJ, Iosifescu DV, Fava M. Efficacy of Esketamine Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. <i>J Clin Psychiatry</i> 2020; 81(4):19r12889
Xiong 2020	Xiong J., Lipsitz O., Chen-Li D., i in., The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis, <i>Journal of Psychiatric Research</i> , 134, 57-68, 2020
Yang 2021	Yang S., Wang J., Li X., i in., Adverse Effects of Esketamine for the Treatment of Major Depression Disorder: Findings from Randomized Controlled Trials, <i>Psychiatric Quarterly</i> , 2021
Zheng 2020	Zheng W., Cai D.-B., Xiang Y.-Q., i in., Adjunctive intranasal esketamine for major depressive disorder: A systematic review of randomized double-blind controlled-placebo studies, <i>Journal of Affective Disorders</i> , 265, 63-70, 2020

Badania efektywności praktycznej

Samalin 2022	Ludovic Samalin, Maud Rothärmel, Lila Mekaoui, Emeline Gaudré-Wattinne, Marie-Alix Codet, Sophie Bouju & Anne Sauvaget (2022) Esketamine nasal spray in patients with treatment-resistant depression: the real-world experience in the French cohort early-access programme, <i>International Journal of Psychiatry in Clinical Practice</i> , DOI: 10.1080/13651501.2022.2030757
--------------	---

Rekomendacje kliniczne i finansowe

APA 2019	McQuaid J.R., Lin E.H., Barber J.P. i in., 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, APA 2019
----------	--

CADTH 2020	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH COMMON DRUG REVIEW CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation, ESKETAMINE (SPRAVATO — JANSSEN INC.) Indication: For the treatment of major depressive disorder in adults, CADTH 2020
FABPN 2019	Bennabi D., Charpeaud T., Yrondi A. i in., Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental, BMC Psychiatry 2019; 19:262
HAS 2020	Haute Autorite de Sante, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION – esketamine SPRAVATO 28 mg nasal spray, solution, HAS 2020
IQWiG 2021	IQWiG Reports 2021 – Commission No. A21-24. Esketamine(treatment-resistant major depressive disorder) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1
Kasper 2020	Kasper S., Cubala W. J., Fagiolini A., i in. Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: basic science, evidence-based knowledge and expert guidance. The World Journal of Biological Psychiatry 2021, 22(6): 468-482.
NCPE 2021	NCPE Plain English Summary, esketamine in combination with a SSRI or SNRI for treatment-resistant major depressive disorder in adults, The National Centre for Pharmacoeconomics, Date published: March 2021
NICE 2020	Appraisal consultation document, Esketamine for treating treatment-resistant depression, NICE, Issue date: August 2020
PBAC 2021	Public Summary Document – July 2021 PBAC Meeting, ESKETAMINE, Nasal spray solution 28 mg, Spravato®, Janssen-Cilag Pty Ltd
PMAPC 2020	ESKETAMINE nasal spray solution (Spravato) for treatment-resistant depression, The Pan Mersey Area Prescribing Committee, Date of issue: 24 Feb 2020
PTP i KK 2021	Samochowicz J., Dudek D., Kucharska-Mazur J. i in., Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających – wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych, 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
Zalecenia KK 2021	Galecki P., Bliźniewska-Kowalska K., Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii, Psychiatr. Pol. 2021; 55(1): 7–21

Pozostałe publikacje

ChPL Spravato	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato
Daly 2021	Daly EJ, Turkoz I, Salvadore G i wsp., The effect of esketamine in patients with treatment-resistant depression with and without comorbid anxiety symptoms or disorder. <i>Depress Anxiety.</i> 2021; 38:1120-1130. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/da.23193 (dostęp: 21.01.2021 r.)
Galecki 2022	Galecki, P., Samochowicz, J., Mikułowska, M., & Szulc, A. (2022). Treatment-Resistant Depression in Poland—Epidemiology and Treatment. <i>Journal of Clinical Medicine</i> , 11(3), 480. https://www.mdpi.com/2077-0383/11/3/480 (dostęp: 21.01.2022 r.)
Horowitz 2021	Horowitz, M., & Moncrieff, J. (2021). Esketamine: Uncertain safety and efficacy data in depression. <i>The British Journal of Psychiatry</i> , 219(5), 621-622. doi:10.1192/bjp.2021.163
Jones 2022	Jones RR, Freeman MP, Kornstein SG i wsp. Efficacy and safety of esketamine nasal spray by sex in patients with treatment-resistant depression: findings from short-term randomized, controlled trials. <i>Arch Womens Ment Health.</i> 2022 Jan 1. doi: 10.1007/s00737-021-01185-6. Online ahead of print. https://link.springer.com/article/10.1007/s00737-021-01185-6 (dostęp: 21.01.2022 r.)
NFZ o zdrowiu. Depresja 2020	„NFZ o zdrowiu. Depresja.” Narodowy Fundusz Zdrowia. Data publikacji: 2020-02-20 https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja

15. Załączniki

15.1. Analizy HTA

- Zał. 1. ██████████ Spravato (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej. Analiza kliniczna. MAHTA Sp. z o.o. Wersja 1.1. Warszawa, 11.02.202 r.
- Zał. 2. ██████████ Spravato (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej. Analiza kliniczna. MAHTA Sp. z o.o. Wersja 1.1. Warszawa, 11.02.202 r.
- Zał. 3. ██████████ Spravato (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 14.01.2022 r.
- Zał. 4. ██████████ Spravato (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 14.01.2022 r.
- Zał. 5. ██████████ Spravato (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 14.01.2022 r.
- Zał. 6. Spravato (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej. Aneks do raportu. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 15.02.2022 r.
- Zał. 7. Odpowiedź wnioskodawcy z dn. 19.01.2022 r. na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych z dn. 22.12.2021 r., znak OT.4231.62.2021.AKP.2.
- Zał. 8. Odpowiedź wnioskodawcy z dn. 17.02.2022 na pismo ws. ponownego wezwania do uzupełnienia analiz ze względu na niespełnienie wymagań minimalnych z dn. 25.01.2022 r. znak OT.4231.62.2021.AKP.14.

15.2. Wykaz produktów leczniczych

Tabela 44. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ na 1 marca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 18)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
183.0, Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe									
Clomipramini hydrochloridum	Anafranil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990294916	6,91	7,26	8,70	4,63	„B”	4,07
Clomipramini hydrochloridum	Anafranil, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990295012	10,91	11,46	14,66	11,57	„B”	3,09
Clomipramini hydrochloridum	Anafranil SR 75, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	20 szt.	05909990295111	17,17	18,03	23,14	23,14	„B”	0,00
184.0, Leki przeciwdepresyjne – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny									
Fluoxetinum	Andepin, kaps. twarde, 20 mg	30 szt.	05909991065515	14,69	15,42	18,81	13,03	30%	9,69
Fluoxetinum	Bioxetin, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990372317	15,30	16,07	19,46	13,03	30%	10,34
Fluoxetinum	Fluoksetyna EGIS, kaps. twarde, 20 mg	28 szt.	05909990776955	11,56	12,14	15,34	12,16	30%	6,83
Fluoxetinum	Fluoxetin Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	30 szt.	05909990770311	15,11	15,87	19,26	13,03	30%	10,14
Fluoxetinum	Fluoxetine Aurovitas, kaps. twarde, 20 mg	30 tabl.	05909991317621	10,35	10,87	14,25	13,03	30%	5,13
Fluoxetinum	Fluxemed, kaps. twarde, 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990742509	10,37	10,89	14,28	13,03	30%	5,16
Fluoxetinum	Seronil, tabl. powł., 10 mg	100 szt.	05909990374328	38,77	40,71	45,42	21,72	30%	30,22
Fluoxetinum	Seronil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990374311	12,85	13,49	15,42	6,52	30%	10,86
Fluvoxamini maleas	Fevarin, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909991431211	23,33	24,50	27,90	13,03	30%	18,78
Fluvoxamini maleas	Fevarin, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	05909991431167	23,33	24,50	27,90	13,03	30%	18,78

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Fluvoxaminum	Fevarin, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990347827	32,40	34,02	37,41	13,03	30%	28,29
Fluvoxaminum	Fevarin, tabl. powl., 50 mg	60 szt.	05909990347728	32,40	34,02	37,41	13,03	30%	28,29
Paroxetinum	Arketis tabletki 20 mg, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990047109	12,96	13,61	17,00	13,03	30%	7,88
Paroxetinum	ParoGen, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	05909990425877	14,26	14,97	18,36	13,03	30%	9,24
Paroxetinum	ParoGen, tabl. powl., 20 mg	60 szt. (1 poj.po 60 szt.)	05909990425884	28,51	29,94	35,30	26,06	30%	17,06
Paroxetinum	Paroxetine Aurovitas, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	05909991323615	8,96	9,41	12,80	12,80	30%	3,84
Paroxetinum	Paroxetine Aurovitas, tabl. powl., 20 mg	60 tabl.	05909991323646	17,93	18,83	24,20	24,20	30%	7,26
Paroxetinum	Paroxetine Vitama, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990655724	8,32	8,74	12,13	12,13	30%	3,64
Paroxetinum	Paroxinor, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990798346	9,18	9,64	13,03	13,03	30%	3,91
Paroxetinum	Paxtin 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990010189	14,58	15,31	18,70	13,03	30%	9,58
Paroxetinum	Paxtin 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990010202	29,16	30,62	35,98	26,06	30%	17,74
Paroxetinum	Rexetin, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991006310	14,47	15,19	18,57	13,03	30%	9,45
Paroxetinum	Xetanor 20 mg, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990570515	11,61	12,19	15,58	13,03	30%	6,46
Sertraline	Asertin 100, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990422685	21,52	22,60	27,96	26,06	30%	9,72
Sertraline	Asertin 50, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990422692	9,60	10,08	13,47	13,03	30%	4,35
Sertralinum	ApoSerta / Sertraline Apotex, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909991106904	19,31	20,28	25,64	25,64	30%	7,69
Sertralinum	ApoSerta / Sertraline Apotex, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909991106898	9,66	10,14	13,53	13,03	30%	4,41
Sertralinum	ApoSerta / Sertraline Aurovitas, tabl. powl., 100 mg	30 tabl.	05909991355739	14,43	15,15	20,51	20,51	30%	6,15
Sertralinum	ApoSerta / Sertraline Aurovitas, tabl. powl., 50 mg	30 tabl.	05909991355654	7,21	7,57	10,96	10,96	30%	3,29
Sertralinum	Asentra, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909990963317	20,03	21,03	26,13	24,32	30%	9,11
Sertralinum	Asentra, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990963218	10,02	10,52	13,72	12,16	30%	5,21
Sertralinum	Miravil, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990804368	17,93	18,83	24,20	24,20	30%	7,26
Sertralinum	Miravil, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990804344	9,05	9,50	12,89	12,89	30%	3,87
Sertralinum	Sastium, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991279615	13,69	14,37	19,47	19,47	30%	5,84
Sertralinum	Sastium, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909991279622	14,67	15,40	20,76	20,76	30%	6,23
Sertralinum	Sastium, tabl. powl., 100 mg	84 szt.	05909991279660	41,08	43,13	53,04	53,04	30%	15,91
Sertralinum	Sastium, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909991279516	6,85	7,19	10,39	10,39	30%	3,12
Sertralinum	Sastium, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909991279523	7,33	7,70	11,09	11,09	30%	3,33
Sertralinum	Sastium, tabl. powl., 50 mg	84 szt.	05909991279561	20,54	21,57	28,12	28,12	30%	8,44
Sertralinum	Sertagen, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909990046621	15,23	15,99	21,09	21,09	30%	6,33
Sertralinum	Sertagen, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990046690	7,61	7,99	11,19	11,19	30%	3,36
Sertralinum	Sertralina KRKA, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990919987	15,94	16,74	22,10	22,10	30%	6,63
Sertralinum	Sertralina KRKA, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990919888	7,97	8,37	11,76	11,76	30%	3,53
Sertralinum	Sertranorm, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990663163	18,25	19,16	24,52	24,52	30%	7,36
Sertralinum	Sertranorm, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990663040	9,13	9,59	12,98	12,98	30%	3,89
Sertralinum	Setalof 100 mg, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990571963	20,41	21,43	26,79	26,06	30%	8,55
Sertralinum	Setalof 50 mg, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990571925	9,45	9,92	13,32	13,03	30%	4,20
Sertralinum	Stimuloton, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990994816	12,47	13,09	16,48	13,03	30%	7,36
Sertralinum	Zolof, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909990753215	24,19	25,40	30,50	24,32	30%	13,48
Sertralinum	Zolof, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990753116	13,18	13,84	17,03	12,16	30%	8,52
Sertralinum	Zotral, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909990569472	28,06	29,46	34,56	24,32	30%	17,54
Sertralinum	Zotral, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990013982	15,10	15,86	19,07	12,16	30%	10,56

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
187.0. Leki przeciwdepresyjne – inne									
Duloxetine	Depratal, tabl. dojelitowe, 30 mg	28 szt.	05909991324551	15,92	16,72	20,45	14,10	30%	10,58
Duloxetine	Depratal, tabl. dojelitowe, 30 mg	56 szt.	05906414003185	31,84	33,43	39,28	28,20	30%	19,54
Duloxetine	Depratal, tabl. dojelitowe, 60 mg	28 szt.	05909991324537	31,84	33,43	39,28	28,20	30%	19,54
Duloxetine	Depratal, tabl. dojelitowe, 60 mg	56 szt.	05906414003192	63,69	66,87	75,84	56,40	30%	36,36
Duloxetine	Dulofor, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	28 szt.	05909991419776	10,64	11,17	14,90	14,10	30%	5,03
Duloxetine	Dulofor, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05909991419813	21,28	22,34	28,20	28,20	30%	8,46
Duloxetine	Duloxetine +pharma, kaps. dojelitowe, twarde, 30 mg	30 szt.	05901720140296	10,85	11,39	15,28	15,11	30%	4,70
Duloxetine	Duloxetine +pharma, kaps. dojelitowe, twarde, 60 mg	30 szt.	05901720140210	21,71	22,80	28,89	28,89	30%	8,67
Duloxetine	Duloxetine Mylan, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	28 szt.	05901797710644	11,12	11,68	15,40	14,10	30%	5,53
Duloxetine	Duloxetine Mylan, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05901797710668	22,14	23,25	29,10	28,20	30%	9,36
Duloxetine	Duloxetine Zentiva, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	28 szt.	05909991231040	10,64	11,17	14,90	14,10	30%	5,03
Duloxetine	Duloxetine Zentiva, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05909991231064	21,28	22,34	28,20	28,20	30%	8,46
Duloxetine	Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	28 szt.	05909991386498	11,45	12,02	15,75	14,10	30%	5,88
Duloxetine	Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	28 szt.	05909991222239	11,49	12,06	15,79	14,10	30%	5,92
Duloxetine	Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	56 szt.	05909991222253	22,98	24,13	29,98	28,20	30%	10,24
Duloxetine	Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05909991383688	22,90	24,05	29,90	28,20	30%	10,16
Duloxetine	Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05909991222321	22,98	24,13	29,98	28,20	30%	10,24
Duloxetine	Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	56 szt.	05909991383695	45,79	48,08	57,05	56,40	30%	17,57
Duloxetine	Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	56 szt.	05909991222345	45,96	48,26	57,24	56,40	30%	17,76
Duloxetine	Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 90 mg	28 szt.	05909991352172	34,47	36,19	43,72	42,30	30%	14,11
Duloxetine	Dulxetenon, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	28 szt.	05909991396688	10,63	11,16	14,89	14,10	30%	5,02
Duloxetine	Dulxetenon, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05909991396664	21,27	22,33	28,18	28,18	30%	8,45
Duloxetine	Dutilox, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	28 szt.	05909991249540	11,49	12,06	15,79	14,10	30%	5,92
Duloxetine	Dutilox, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	56 szt.	05909991249618	22,98	24,13	29,98	28,20	30%	10,24
Duloxetine	Dutilox, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05909991249885	22,98	24,13	29,98	28,20	30%	10,24
Duloxetine	Dutilox, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	56 szt.	05909991249946	45,96	48,26	57,24	56,40	30%	17,76
Tianeptinum	Atinepte, tabl. powl., 12.5 mg	30 szt.	05909990997152	16,15	16,96	19,85	10,07	30%	12,80
Tianeptinum	Coaxil, tabl. drażowane, 12.5 mg	30 szt.	05909991267131	11,83	12,42	15,31	10,07	30%	8,26
Tianeptinum natricum	Coaxil, tabl. drażowane, 12.5 mg	30 szt.	05909991290016	10,26	10,77	13,66	10,07	30%	6,61
Tianeptinum natricum	Coaxil, tabl. drażowane, 12.5 mg	30 szt.	05909991265984	10,31	10,83	13,72	10,07	30%	6,67
Tianeptinum natricum	Coaxil, tabl. powl., 12.5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990370214	16,68	17,51	20,40	10,07	30%	13,35
Tianeptinum natricum	Tianesal, tabl. powl., 12.5 mg	30 szt.	05909990875245	16,16	16,97	19,86	10,07	30%	12,81
Tianeptinum natricum	Tianesal, tabl. powl., 12.5 mg	90 szt.	05909991201821	40,49	42,51	48,60	30,21	30%	27,45
Trazodoni hydrochloridum	Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	20 szt.	05909990918720	17,42	18,29	21,19	10,07	30%	14,14
Trazodoni hydrochloridum	Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05909990715497	50,33	52,85	58,95	30,21	30%	37,80

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Trazodoni hydrochloridum	Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 szt.	05909990918621	13,27	13,93	16,23	7,55	30%	10,95
Trazodoni hydrochloridum	Trittico XR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30 szt.	05909991094645	25,16	26,42	30,31	15,11	30%	19,73
Trazodoni hydrochloridum	Trittico XR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	30 szt.	05909991094799	50,76	53,30	59,39	30,21	30%	38,24
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990047956	32,40	34,02	41,55	41,55	30%	12,47
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 szt.	05909991394400	21,82	22,91	30,80	30,80	30%	9,24
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 szt.	05909991383886	27,00	28,35	36,24	36,24	30%	10,87
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05909991197735	68,48	71,90	83,58	83,58	30%	25,07
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990047901	8,74	9,18	12,19	10,58	30%	4,78
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990047895	16,20	17,01	21,86	21,15	30%	7,06
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	30 szt.	05909991383978	10,91	11,46	16,55	16,55	30%	4,97
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	30 szt.	05909991394318	10,91	11,46	16,55	16,55	30%	4,97
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	60 szt.	05909991197728	34,25	35,96	43,85	43,85	30%	13,16
Venlafaxinum	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990660650	33,26	34,92	42,45	42,30	30%	12,84
Venlafaxinum	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990660636	8,64	9,07	12,08	10,58	30%	4,67
Venlafaxinum	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990660643	16,63	17,46	22,31	21,15	30%	7,51
Venlafaxinum	Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990494019	34,02	35,72	43,25	42,30	30%	13,64
Venlafaxinum	Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990493913	18,58	19,51	24,35	21,15	30%	9,55
Venlafaxinum	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990715374	33,48	35,15	42,68	42,30	30%	13,07
Venlafaxinum	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt.	05909990715299	7,34	7,71	10,72	10,58	30%	3,31
Venlafaxinum	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990715350	16,74	17,58	22,43	21,15	30%	7,63
Venlafaxinum	Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990721528	27,86	29,25	36,78	36,78	30%	11,03
Venlafaxinum	Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt.	05909990721498	6,97	7,32	10,33	10,33	30%	3,10
Venlafaxinum	Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990721504	13,93	14,63	19,48	19,48	30%	5,84
Venlafaxinum	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990691883	36,18	37,99	45,52	42,30	30%	15,91
Venlafaxinum	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt.	05909990691760	9,05	9,50	12,51	10,58	30%	5,10
Venlafaxinum	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990691906	17,70	18,59	23,44	21,15	30%	8,64

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Venlafaxinum	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909991377168	31,97	33,57	41,10	41,10	30%	12,33
Venlafaxinum	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt.	05909991377502	7,99	8,39	11,40	10,58	30%	3,99
Venlafaxinum	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909991377359	15,98	16,78	21,63	21,15	30%	6,83
Venlafaxinum	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990795826	22,68	23,81	31,34	31,34	30%	9,40
Venlafaxinum	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	98 szt.	05909990795833	77,76	81,65	96,02	96,02	30%	28,81
Venlafaxinum	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt.	05909990795802	6,48	6,80	9,81	9,81	30%	2,94
Venlafaxinum	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	98 szt.	05909990795819	22,14	23,25	30,15	30,15	30%	9,05
Venlafaxinum	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990795789	12,96	13,61	18,46	18,46	30%	5,54
Venlafaxinum	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990727520	38,97	40,92	48,45	42,30	30%	18,84
Venlafaxinum	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt.	05909990727490	9,71	10,20	13,21	10,58	30%	5,80
Venlafaxinum	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990727506	19,47	20,44	25,29	21,15	30%	10,49
Venlafaxinum	Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909991092030	22,12	23,23	30,76	30,76	30%	9,23
Venlafaxinum	Symfaksin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 kaps.	05909991135096	6,32	6,64	9,65	9,65	30%	2,90
Venlafaxinum	Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909991091996	12,83	13,47	18,32	18,32	30%	5,50
Venlafaxinum	Velafax, tabl., 37.5 mg	28 szt.	05909991093815	8,64	9,07	12,08	10,58	30%	4,67
Venlafaxinum	Velafax, tabl., 37.5 mg	56 szt.	05909991093822	17,28	18,14	22,99	21,15	30%	8,19
Venlafaxinum	Velafax, tabl., 75 mg	28 szt.	05909991093914	17,28	18,14	22,99	21,15	30%	8,19
Venlafaxinum	Velafax, tabl., 75 mg	56 szt.	05909991093921	34,56	36,29	43,82	42,30	30%	14,21
Venlafaxinum	Velaxin ER 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990056293	34,04	35,74	43,27	42,30	30%	13,66
Venlafaxinum	Velaxin ER 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg	28 szt.	05909990055982	8,51	8,94	11,95	10,58	30%	4,54
Venlafaxinum	Velaxin ER 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990056279	17,02	17,87	22,72	21,15	30%	7,92
Venlafaxinum	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	05909990767625	16,41	17,23	24,76	24,76	30%	7,43
Venlafaxinum	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	05909990767601	8,21	8,62	13,47	13,47	30%	4,04
Venlafaxinum	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 szt.	05909990424672	34,78	36,52	44,04	42,30	30%	14,43
Venlafaxinum	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg	28 szt.	05909990040971	8,64	9,07	12,08	10,58	30%	4,67
Venlafaxinum	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt.	05909990040995	17,28	18,14	22,99	21,15	30%	8,19
225.0, Leki przeciwdepresyjne – mianseryna									
Mianserini hydrochloridum	Deprexolet, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991120948	6,47	6,79	9,30	8,78	30%	3,15
Mianserini hydrochloridum	Deprexolet, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	05909991121051	21,44	22,51	28,02	26,34	30%	9,58

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Mianserini hydrochloridum	Deprexolet, tabl. powl., 60 mg	30 tabl.	05909991379391	37,91	39,81	48,32	48,32	30%	14,50
Mianserini hydrochloridum	Miansec 30, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	03830044949655	18,90	19,85	25,36	25,36	30%	7,61
Mianserini hydrochloridum	Miansegen, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990883813	6,39	6,71	9,22	8,78	30%	3,07
Mianserini hydrochloridum	Miansegen, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	05909990764242	19,16	20,12	25,63	25,63	30%	7,69
Mianserinum	Deprexolet, tabl. powl., 10 mg	90 tabl.	05909991120962	19,44	20,41	25,92	25,92	30%	7,78
Mianserinum	Lerivon, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990157716	7,05	7,40	9,91	8,78	30%	3,76
Mianserinum	Lerivon, tabl. powl., 30 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990157822	21,17	22,23	27,74	26,34	30%	9,30
Mianserinum	Miansec, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990796618	6,39	6,71	9,22	8,78	30%	3,07
Mianserinum	Miansec, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	05909990796625	19,12	20,08	25,59	25,59	30%	7,68
Mianserinum	Miansec 30, tabl. powl., 30 mg	20 szt.	05909991124311	12,74	13,38	17,56	17,56	30%	5,27
Mianserinum	Miansegen, tabl. powl., 60 mg	30 szt.	05909991064525	37,69	39,57	48,08	48,08	30%	14,42
225.1, Leki przeciwdepresyjne – agomelatyna									
Agomelatinum	Agolek, tabl. powl., 25 mg	28 szt.	05909991388768	50,65	53,18	62,87	61,55	30%	19,79
Agomelatinum	Agomelatine +pharma, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05901720140494	52,38	55,00	65,06	65,06	30%	19,52
Agomelatinum	Agomelatine +pharma, tabl. powl., 25 mg	90 szt.	05901720140418	157,68	165,56	182,23	182,23	30%	54,67
Agomelatinum	Agomelatine Adamed, tabl. powl., 25 mg	28 szt.	05909991387266	51,30	53,87	63,56	61,55	30%	20,48
Agomelatinum	Agomelatine G.L. Pharma, tabl. powl., 25 mg	28 szt.	09008732009293	48,60	51,03	60,72	60,72	30%	18,22
Agomelatinum	Agomelatyna Egis, tabl. powl., 25 mg	28 szt.	05995327174952	49,63	52,11	61,80	61,55	30%	18,72
Agomelatinum	Lamegom, tabl. powl., 25 mg	28 szt.	03838989699352	49,39	51,86	61,55	61,55	30%	18,47
Agomelatinum	Sedival, tabl. powl., 25 mg	28 szt.	05909991419172	49,68	52,16	61,85	61,55	30%	18,77
Agomelatinum	Symago, tabl. powl., 25 mg	28 szt.	05909991391423	49,39	51,86	61,55	61,55	30%	18,47
225.2, Leki przeciwdepresyjne – wortioksetyna									
Vortioxetini hydrobromidum	Brintellix, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05702157142187	100,44	105,46	119,23	119,23	30%	35,77
Vortioxetini hydrobromidum	Brintellix, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05702150152749	50,22	52,73	62,50	59,62	30%	20,77
227.0, Leki przeciwdepresyjne – inhibitory MAO – moklobemid									
Moclobemidum	Aurorix, tabl. powl., 150 mg	30 szt.	05909990094813	16,74	17,58	21,46	15,79	30%	10,41
Moclobemidum	Mobemid, tabl. powl., 150 mg	30 szt.	05909990966813	12,15	12,76	16,63	15,79	30%	5,58
Moclobemidum	Moklar, tabl. powl., 150 mg	30 szt.	05909990953714	11,34	11,91	15,79	15,79	30%	4,74

„B” – Bezpłatny do limitu