

Rekomendacja nr 24/2022

z dnia 21 marca 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Spravato (esketamina) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w programie lekowym „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Dowody na efektywność kliniczną pochodzą z badań klinicznych: krótkoterminowych TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3 i długoterminowego SUSTAIN-1 porównujących stosowanie esketaminy (ESK) i placebo (PLC), które zostały skojarzone z doustnymi lekami antydepresyjnymi (AD).

Podsumowując, wyniki w badaniu krótkoterminowym TRANSFORM-2 dla punktu końcowego zmiana punktacji w skali MADRS zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji dla 7/16 podgrup pacjentów z depresją lekooporną w tym m.in.: dla pacjenci ogółem [LSMD = -4,0 (95% CI: -7,31; -0,64; p=0,020)], pacjenci w wieku 45-64 [LSMD = -5,38 (95% CI: -9,74; -1,15)]. Wyniki dla pozostałych podgrup wskazano w dalszej części opinii. Istotną statystycznie różnicę na korzyść ESK+AD zaobserwowano także w zmianie punktacji w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS) [LSMD = -4,0 (95% CI: -6,28; -0,64)], kwestionariusza zdrowia chorego PHQ-9 [LSMD = -2,4 (95% CI: -4,18; -0,69)], skali ogólnego wrażenia klinicznego mierzącej ciężkość obecnych objawów (CGI-S) [p=0,034], a także dla punktów końcowych częstość odpowiedzi i częstość remisji. W długoterminowym badaniu SUSTAIN-1 porównującym ESK + AD vs PLC + AD w grupie interwencji zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby podczas

fazy podtrzymywania dawki. Wśród chorych, którzy: osiągnęli stabilną remisję, odsetek ten wynosił 26,7% vs 45,3%; uzyskali stabilną odpowiedź (ale bez remisji), 25,8% vs 57,6%, osiągnęli stabilną remisję i odpowiedź na leczenie 24,1% vs 43,2%.

Analiza bezpieczeństwa w TRANSFORM-2 wykazała, że w grupie ESK+AD zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (7,0% vs 0,9%). W badaniu SUSTAIN-1 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. 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 krótkoterminowym badaniu TRANSFORM-3 wskaźnik NNT dla częstości odpowiedzi wyniósł 8, a dla częstości remisji – 10.

Na niepewność wnioskowania w obszarze oceny klinicznej wpływa fakt, że 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. Ponadto w analizie wykorzystano badania, w których ESK była stosowana w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. Wyniki te mogą zatem w pewnym stopniu wskazywać jedynie na wspomagające stosowanie ESK jako terapii dodatkowej podawanej jednocześnie z nowo rozpoczętym doustnym AD w leczeniu depresji lekoopornej. Należy też zwrócić uwagę, że w ramieniu komparatora stosowano PLC w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi: takimi jak duloksetyna, escitalopram, sertralina czy wenlafaksyna, w Polsce nie jest finansowany escitalopram co z uwagi na fakt, że wszystkie komparatory w badaniach analizowane były wspólnie może mieć wpływ na wnioskowanie.

Pod uwagę wzięto oszacowania przedstawione w analizie ekonomicznej (AE), w której przedstawiono, że ESK+AD vs AD jest interwencją

Oszacowany ICUR w wariacie

Główne ograniczenia w analizie ekonomicznej są przede wszystkim związane z

Ponadto ograniczenia analizy klinicznej przekładają się także na niepewność wnioskowania w analizie ekonomicznej.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Spravato (Esketaminum),

Należy mieć na względzie, że w analizie wpływu na budżet głównym ograniczeniem jest przyjęta [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W związku z powyższym Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia przy założeniu, że wielkość populacji to 5 000 osób (wskazana przez eksperta klinicznego) koszty z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTOWANE]

Odnaleziono 6 rekomendacji negatywnych (CADTH 2020, NICE 2020, PBAC 2021, IQWiG 2021, PMAPC 2020, NCPE 2021) i 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2020 i SMC 2020). Rekomendacje negatywne zwracają m.in.: 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). W rekomendacjach pozytywnych natomiast (HAS 2020) wskazuje, że ESK 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 ESK w połączeniu z SSRI lub SNRI, nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w terapii tych chorych. SMC 2020 zwraca uwagę na skuteczność ESK w badaniach III fazy.

Mając na względzie stanowisko Rady, wytyczne kliniczne oraz możliwe korzyści z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej Prezes Agencji uważa za zasadne ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

w programie lekowym „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”, w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem [REDAKTOWANE]

oraz pod warunkiem [REDAKTOWANE]

oraz pod warunkiem [REDAKTOWANE]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Spravato, Esketaminum, Aeroszol do nosa, Roztwór, 28 mg, 1, fiol. 2 dawki, kod GTIN: 05413868117400, proponowana cena zbytu netto wynosi: [REDAKTOWANE]

we wskazaniu: w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej:

poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Depresję oporną na leczenie (TRD, ang. Treatment-Resistant Depression) 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.

Depresja może wystąpić w każdym wieku, po raz pierwszy jej objawy pojawiają się do 25 r.ż., a szczyt zachorowań przypada na 55-77 r.ż. Najczęstszymi i zarazem podstawowymi objawami depresji są: obniżenie nastroju, poczucie braku szczęścia, lęk, niskie poczucie własnej wartości, poczucie winy i brak sensu życia.

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) depresja należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych. W 2015 roku występowała u 322 mln. osób na całym świecie, w tym na kontynencie europejskim u 40,3 mln.

Szacuje się, że na depresję w Polsce cierpi około półtora miliona osób. Ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego w ciągu całego życia wynosi od 14 do 18%. Depresja dotyka około 5–17% populacji i tylko u 60–70% pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi występuje odpowiedź na standardowe leczenie przeciwdepresyjne (pierwsza i druga linia leczenia), a zatem u 1/3 pacjentów można stwierdzić TRD.

Alternatywna technologia medyczna

W Polsce ze środków publicznych finansowane są substancje czynne należące do grupy leków przeciwdepresyjnych: Klomipramina (183.0); Fluoksetyna, Fluwoksamina, Paroksetyna, Sertralina (184.0); Duloksetyna, Tianeptyna, Trazodon, Wenlafaksyna (187.0); Mianseryna (225.0); Agomelatyna, (225.1); Wortioksetyna, (225.2); Moklobemid (227.0).

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Spravato (esketamina) wskazał na leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną, stosowane w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL) i zaleceniami klinicznymi oraz leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi, stosowane w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL i zaleceniami klinicznymi.

Wybór komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Esketamina (ESK) jest enancjomerem S-racemicznej ketaminy, nieselektywnym, niekonkurencyjnym antagonistą receptora N-metylo-D-asparagianu (NMDA), jonotropowego receptora glutaminianu. ESK 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 mieć wpływ na przywrócenia funkcji synaptycznej w obszarach mózgu, odpowiedzialnych za regulację nastroju i zachowań emocjonalnych.

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Spravato (esketamina) 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;
- 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Spravato jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, zawężone przez kryteria włączenia do programu lekowego do pacjentów, u których obecny epizod depresji trwa co najmniej 6 miesięcy.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- TRANSFORM-1 (publikacja Fedgchin 2019) – wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie III fazy. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1: 1: 1 do grup przyjmujących donosowo ESK w dawkach 56 mg lub 84 mg oraz PLC, oba w skojarzeniu z doustnymi lekami antydepresyjnymi (AD). W badaniu tym dawka początkowa wynosiła 56 mg, następnie utrzymywano dawkę 56 mg lub zwiększono ją do 84 mg, przy czym dawki były stałe. Liczba pacjentów ogółem N=342 [ESK(56 mg)+AD n=115; ESK(84 mg)+AD n=114; PLC+AD n=113]. Pacjenci ≥ 65 r.ż. Okres obserwacji 28 dni;
- TRANSFORM-2 (publikacja Popova 2019) – wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie III fazy. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1: 1 do grup przyjmujących donosowo ESK (56 mg lub 84 mg) i PLC, oba w skojarzeniu AD. W badaniu tym dawka początkowa wynosiła 56 mg, a następnie utrzymywano dawkę 56 mg lub zwiększono ją do 84 mg, przy czym dawki leku mogły być zmienne. Liczba pacjentów ogółem N=223 (ESK+AD n=114; PLC+AD n=109). Pacjenci w wieku od 18 do < 65 r.ż. Okres obserwacji 28 dni;
- TRANSFORM-3 (publikacja Ochs-Ross 2020) – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie III fazy. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1: 1 do grup przyjmujących ESK (28 mg, 56 mg lub 84 mg) i PLC, oba w skojarzeniu z AD. W badaniu dawka początkowa ESK to 28 mg zaś późniejsze dostosowania dawki (28 mg, 56 mg lub 84 mg) były oparte na skuteczności i tolerancji. Liczba pacjentów ogółem N=137 (ESK+AD n=72; PLC+AD n=65). Wiek pacjentów od 18 do < 65 r.ż. Okres obserwacji 28 dni;
- SUSTAIN-1 (publikacja Daly 2019) – wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych badanie, którego celem było zapobieganie nawrotom choroby. ESK w postaci aerozolu do nosa (56 lub 84 mg) dwa razy w tygodniu w elastycznej dawce i PLC, oba w skojarzeniu z AD. Grupę badaną stanowili pacjenci ze stabilną remisją na początku badania n=90 i ze stabilną odpowiedzią na początku badania n=62 natomiast grupę kontrolną pacjenci ze stabilną remisją na początku badania n=86 i ze stabilną odpowiedzią na początku badania n=59. Wiek pacjentów ≤ 64 r.ż. Okres obserwacji 123 tygodnie.
- SUSTAIN-2 (publikacja Wajs 2020) – wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne, otwarte, badanie III fazy. ESK podawano donosowo w postaci aerozolu (dawka 28 mg, 56 mg lub 84 mg)

w skojarzeniu z nowym doustnym AD. Liczba pacjentów włączonych do badania N=802. Wiek pacjentów ≥ 18 r.ż. Okres obserwacji 60 tygodnie.

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

W Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) ze względu na dużą liczbę badań i punktów końcowych przedstawiono najważniejsze wyniki, skupiając się na badaniach dwuramiennych, a w szczególności na TRANSFORM-2 i SUSTAIN-1, ponieważ z tych badań pochodzą dane wejściowe do modelu analizy ekonomicznej przedstawionego przez wnioskodawcę.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration dla badania TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3 i SUSTAIN-1 we wszystkich analizowanych domen określono jako niskie. Jednoramienne badanie SUSTAIN-2 oceniano za pomocą skali NICE i uzyskało 7/8 punktów (punkt odjęto za brak stwierdzenia, że chorych włączano do badania kolejno).

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.

Skuteczność

Badania krótkoterminowe

ESK+AD vs. PLC+AD (TRANSFORM-2)

Wyniki analizy skuteczności wskazują na istotnie statystyczną przewagę ocenianej interwencji dla następujących punktów końcowych:

- Zmiana punktacji w skali MADRS – dla podgrup pacjentów:
 - pacjenci ogółem – różnica średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) = -4,0 (95% CI: -7,31; -0,64; p=0,020);
 - kobiety – LSMD = -5,51 (95% CI: -9,62; -1,41);
 - pacjenci w wieku 45-64 – LSMD = -5,38 (95% CI: -9,74; -1,15);
 - pacjenci z wynikiem punktacji MADRS na początku badania \leq mediany – LMSD = -5,00 (95% CI: -9,62; -0,39);
 - pacjenci z liczbą wcześniejszych niepowodzeń terapii w obecnym epizodzie depresyjnym ≥ 3 – LMSD = -11,30 (95% CI: -16,90; -5,64);
 - pacjenci z wysokim stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej – LMSD = -10,30 (95% CI: -16,00; -4,62);
 - pacjenci z Ameryki Północnej – LMSD = -5,38 (95% CI: -10,60; -0,13);
- częstość odpowiedzi – OR = 2,4 (95% CI: 1,30; 4,54);
- częstość remisji – NNT=5;
- zmiana punktacji w:
 - skali niepełnosprawności Sheehana (SDS) – LMSD = -4,0 (95% CI: -6,28; -0,64);
 - kwestionariuszu zdrowia chorego PHQ-9 – LMSD = -2,4 (95% CI: -4,18; -0,69);
 - skali ogólnego wrażenia klinicznego mierzącej ciężkość obecnych objawów (CGI-S) – p=0,034.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla punktów końcowych: zmiana punktacji w skali MADRS dla 9 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); utrzymująca się odpowiedź kliniczna; zmiana w punktacji w kwestionariusza lęku uogólnionego (GAD-7).

Nie odnotowano danych na temat istotności statystycznej w przypadku: kwestionariuszy oceny jakości życia EQ-5D-5L i EQ-5D-5L VAS, a także wczesnej odpowiedzi klinicznej ($\geq 50\%$ spadek wyniku MADRS do dnia 2.).

ESK+AD vs. PLC+AD (TRANSFORM-3)

Istotnie statystyczną przewagę ocenianej interwencji stwierdzono dla następujących punktów końcowych:

- Zmiana punktacji w skali MADRS – dla podgrup pacjentów:
 - populacja ogółem (dane nie ważone) – LMSD = -4,0 (95% CI: -7,71; -0,25);
 - pacjenci w wieku 65-74 – LMSD = -4,9 (95% CI: -8,96; -0,89; $p=0,017$);
 - pacjenci z wiekiem zachorowania na depresję <55 lat – LMSD = -6,1 (95% CI: -10,33; -1,81; $p=0,006$);
- zmianie punktacji kwestionariusza zdrowia chorego PHQ-9 – LMSD = -2,7 (95% CI: -5,17; -0,23);
- częstości odpowiedzi – NNT=8;
- częstości remisji – NNT=10.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla pozostałych punktów końcowych: zmiany punktacji w skali MADRS dla 3 podgrup pacjentów (populacji ogółem (dane ważone), pacjentów w wieku ≥ 75 , pacjentów z wiekiem zachorowania na depresję ≥ 55 lat); zmiany punktacji w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS), skali ogólnego wrażenia klinicznego mierzącej ciężkość obecnych objawów (CGI-S).

ESK+AD vs. PLC+AD (TRANSFORM-1)

Istotnie statystyczną przewagę ocenianej interwencji stwierdzono dla:

- Zmiany punktacji w skali MADRS – dla podgrup pacjentów:
 - pacjenci z liczbą wcześniejszych niepowodzeń terapii w obecnym epizodzie depresyjnym wynoszącą 1-2 – LMSD = -4,96 (95% CI: -9,50; -0,62);
 - pacjenci z wyraźnym stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej – LMSD = -4,86 (95% CI: -9,61; -0,21).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla punktów końcowych: zmiana punktacji w skali MADRS dla 15 pozostałych podgrup pacjentów (pacjenci ogółem, mężczyźni, kobiety, pacjenci w wieku <45, pacjenci w wieku ≥ 45 , pacjenci z wynikiem punktacji MADRS na początku badania \leq mediany, pacjenci z wynikiem punktacji MADRS na początku badania > mediany, 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).

Badania długoterminowe

ESK+AD vs. PLC+AD (SUSTAIN-1)

Wyniki analizy skuteczności wskazują na istotnie statystyczną przewagę ocenianej interwencji dla punktu końcowego:

- nawrót choroby podczas fazy podtrzymywania dawki – w podgrupach pacjentów ze stabilną:
 - remisją - OR=0,44 (95% CI: 0,23; 0,82); RD = -0,19 (95% CI: -0,33; -0,05); NNT=6; p=0,003;
 - odpowiedź bez remisji - OR=0,26 (95% CI: 0,12; 0,55); RD=-0,32 (95% CI: -0,48; -0,15); NNT=4; p<0,001;
 - remisją i odpowiedzią na leczenie - OR=0,42 (95% CI: 0,21; 0,82); RD=-0,19 (95% CI: -0,34; -0,05); NNT=6 (95% CI: 3; 20); p=0,005.

Bezpieczeństwo

Badanie krótkoterminowe

ESK+AD vs. PLC+AD (TRANSFORM-2)

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa w grupie interwencji zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (7,0% vs 0,9%); RD =0,06 (95% CI: 0,01; 0,11); NNT=16 (95% CI: 9; 100).

W grupie interwencji zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła: dysocjacja, zaburzenia smaku, zawroty głowy, parestezja, niedoczulica, ortostatyczne zawroty głowy, niewyraźne widzenie, nudności, wymioty, niedoczulica jamy ustnej, parestezja jamy ustnej, uczucie upojenia alkoholowego, zwiększone ciśnienie krwi.

Ciężkie zdarzenie niepożądane (obrażenia w wyniku wypadku drogowego) – odnotowano w grupie ESK+AD u jednego pacjenta, w następstwie którego w 55 dniu terapii nastąpił jego zgon.

Badania długoterminowe

ESK+AD vs. PLC+AD (SUSTAIN-1)

W grupie interwencji 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).

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa w grupie interwencji 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.

W obu grupach nie odnotowano zgonów.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

- Samalin 2022 - publikacja przedstawiająca wyniki skuteczności praktycznej pochodzące z francuskiego programu wczesnego dostępu. 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.
- Jones 2022 - analiza post-hoc badań RCT TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 I TRANSFORM-3. W publikacji wskazano, że u stosujących ESK najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były mdłości, dysocjacja i zawroty głowy, z czego każde zgłaszane było u większego odsetka kobiet niż mężczyzn.

Informacje na podstawie ChPL

Według ChPL Spravato (esketamina) - 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%).

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spravato na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA).

FDA wskazało, że produkt leczniczy Spravato jest dostępny tylko poprzez ograniczony program w ramach REMS (ang. Risk Evaluation and Mitigation Strategies) ze względu na ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak sedacja, dysocjacja i niewłaściwe użycie.

Na stronach URPL nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Spravato (esketamina, ESK).

Ograniczenia

Ograniczenia analizy klinicznej związane są w szczególności z następującymi aspektami:

- 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;
- 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 ESK jako terapii dodatkowej podawanej jednocześnie z nowo rozpoczętym doustnym AD w leczeniu depresji lekoopornej;
- w ramieniu komparatora stosowano PLC w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi: takimi jak duloksetyna, escitalopram, sertralina czy wenlafaksyna. W Polsce nie jest finansowany escitalopram co z uwagi na fakt, że wszystkie komparatory w badaniach analizowane były wspólnie może mieć wpływ na wnioskowanie;
- brak danych uniemożliwił analizę innych doustnych leków przeciwdepresyjnych poza inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI) i selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI), które były wykorzystywane w badaniach klinicznych;
- część danych została odczytana z wykresów tym samym istnieje ryzyko związane z niepewnością odczytu.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Spravato (esketamina; ESK) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. cost utility analysis; CUA). W analizie przyjęto:

- interwencja: ESK w skojarzeniu z leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną oraz leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi (AD);
- komparator: AD;
- perspektywa: płatnika publicznego (NFZ), wspólna (NFZ i pacjenta), a także dodatkowo perspektywa finansów publicznych obejmująca łączne wydatki NFZ oraz Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS).
- horyzont czasowy: 20-letni, tj. [REDACTED];
- kategorie kosztowe: 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.

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził:

[REDAKTURA]

Ograniczenia

Ograniczeniami w analizie ekonomicznej są przede wszystkim związane z [REDAKTURA]
[REDAKTURA]
[REDAKTURA] Ponadto do zaproponowanego programu lekowego kwalifikują się świadczeniobiorcy w wieku 18-75 lat, w [REDAKTURA]
[REDAKTURA]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

[REDAKTURA]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Spravato (esketamina; ESK) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”.

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego (NFZ), wspólna (NFZ i pacjenta), a także dodatkowo perspektywa finansów publicznych (NFZ + ZUS).
- horyzont czasowy: 2-letni (od maja 2022 roku do końca kwietnia 2024 roku)
- uwzględnione kategorie kosztowe jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji w:
 - I roku [REDACTED]
 - II roku [REDACTED]

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Spravato (esketamina) z perspektywy NFZ spowoduje [REDACTED] wydatków w wariacie:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wyniki otrzymane z perspektywy wspólnej [REDACTED].

Wyniki z perspektywy finansów publicznych [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która wskazała na [REDACTED] Z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]

Największy wpływ na [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Obliczenia własne Agencji

W uwagi na fakt, że oszacowania liczebności populacji wiążą się z pewną niepewnością związaną [REDACTED]

[redacted] przeprowadzono dodatkowe obliczenia własne, zgodne z opinią eksperta klinicznego.

Wg. szacunków ekspertów klinicznych liczebność populacji, która może zostać włączona do wnioskowanego programu lekowego może wynosić od 1 120 do 5 000 pacjentów. Uwzględniając wariant populacji wynoszącej 5 000 osób w dwuletnim horyzoncie czasowym analizy w perspektywie płatnika publicznego łączne wydatki w populacji docelowej [redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest [redacted]

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do programu lekowego

Zdaniem Rady Przejrzystości, do programu lekowego powinni kwalifikować się wyłącznie pacjenci z ciężką depresją lekooporną, z przeciwwskazaniami lub nie wyrażającymi zgody na elektrowstrząsy.

Ponadto jeden z czterech ankietowanych ekspertów klinicznych zwrócił uwagę na zasadność określenia czasu leczenia w programie. W jego ocenie z uwagi na wysoki koszt leku, istnieje uzasadnienie do stosowania potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych ESK w depresji przez okres max. 4 tygodni. Zdaniem eksperta stosowanie leku przez dłuższy okres nie niesie żadnych dodatkowych korzyści terapeutycznych, a może zwiększyć ryzyko potencjalnych objawów ubocznych związanych z dłuższym stosowaniem ESK. W związku z tym u pacjentów z korzystnym efektem ESK należy po tym okresie kontynuować lek przeciwdepresyjny, a u pacjentów, u których podawanie ESK nie przyniosło poprawy, należy zastosować inne metody augmentacji leków przeciwdepresyjnych lub rozważyć zastosowanie terapii elektrowstrząsowej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy realizacji „nowego scenariusza” analizy wpływu na budżet pozwoli na wygenerowanie . Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane koszty maksymalne finansowania produktu leczniczego Spravato poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono pięć rekomendacji/zaleceń 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 (ESK) 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 ESK w aerozolu do nosa wymagany jest nadzór kliniczny nad chorym. W pozostałych uwzględnionych wytycznych nie odniesiono się do ESK.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 8 agencji HTA, w tym:

- 2 rekomendacje pozytywne:
 - (Francja, HAS 2020) - dotyczy zawężonego wskazania względem wnioskowanego. W dokumencie stwierdzono, iż ESK 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 ESK w połączeniu z SSRI lub SNRI, nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w terapii tych chorych;
 - (Szkocja, SMC 2020) - wskazuje na skuteczność ESK w badaniach III fazy, ale jednocześnie zwrócono uwagę na brak bezpośrednich dowodów na skuteczność ESK w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi innymi niż SSRI/SNRI, czy niepewności związane z przeprowadzoną CUA;
- 6 rekomendacji negatywnych:
 - (Kanadyjska, CADTH 2020) - dotyczy leczenia dorosłych z ciężkim zaburzeniem depresyjnym czyli szerszego wskazania niż wnioskowane. Dokument zwraca uwagę na ograniczenia dostępnych badań RCT: krótki okres obserwacji, niewłaściwy projekt badania a także na brak opłacalności kosztowej,

- (Wielka Brytania, NICE 2020) - zwraca uwagę na ograniczenia dostępnych badań RCT: krótki okres obserwacji, niewłaściwy projekt badania, a także na brak opłacalności kosztowej lub niepewność wyników analizy ekonomicznej,
- (Australia, PBAC 2021) - zwraca uwagę na ograniczenia dostępnych badań RCT: krótki okres obserwacji, niewłaściwy projekt badania, a także na niepewność wyników analizy ekonomicznej,
- (Niemiecka, IQWiG 2021) - w dokumencie wskazuje się, że dodatkowa korzyść ze stosowania ESK 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),
- (Wielka Brytania, PMAPC 2020) - wskazała, że obecnie nie zaleca się stosowania ESK w leczeniu depresji lekoopornej,
- (Irlandia, NCPE 202) - zwraca uwagę na brak opłacalności kosztowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Spravato (esketamina) [redacted]
[redacted] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych, [redacted])

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.12.2021 r, Ministra Zdrowia znak: (PLR.4500.2805.2021.11.KKL), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Spravato, Esketaminum, Aeroszol do nosa, roztwór, 28 mg, 1, fiol. 2 dawki, kod GTIN: 05413868117400 w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 marca 2022 roku w sprawie oceny leku Spravato (esketamina) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 marca 2022 roku w sprawie oceny leku Spravato (esketamina) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.62.2021 Wniosek o objęcie refundacją leku Spravato (esketamina) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”, Data ukończenia: 10 marca 2022 r.