



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Spravato (esketaminum), aerozol 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)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

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

Rada uważa za konieczne

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Depresja należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych. Ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego w ciągu całego życia wynosi od 14 do 18%. Depresja dotyka około 5–17% populacji. 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 (Treatment-Resistant Depression –TRD). Można ją 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.

Dowody naukowe

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: wszyscy, kobiety, chorzy w wieku 45-64, pacjenci z wynikiem punktacji MADRS na początku badania \leq mediany, chorzy z liczbą wcześniejszych niepowodzeń terapii w obecnym epizodzie depresyjnym ≥ 3 , pacjenci z wysokim stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej. W okresie obserwacji 28 dni zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść ESK+AD dla punktów końcowych, którymi była częstość odpowiedzi i remisji, nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego, jakim była 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.

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, którym była 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 wazeniu, chorzy w wieku 65-74 oraz z wiekiem zachorowania na depresję < 55 lat. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przypadku następujących podgrup pacjentów: populacja ogółem – dane wazone, chorzy w wieku ≥ 75 oraz pacjenci z wiekiem zachorowania na depresję ≥ 55 lat.

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, jakim była 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, chorym z wyraźnym stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej.

W długoterminowym badaniu SUSTAIN-1 (okres obserwacji 123 tygodnie), 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 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.

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).

Rekomendacje refundacyjne

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 opornej 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 esketaminą, 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 analizą ekonomiczną. 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 augmentacją litem lub augmentacją 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 z ciężkim zaburzeniem depresyjnym.

Problem ekonomiczny



Uwzględniając wariant populacji w wielkości 5 tys. osób w dwuletnim horyzoncie czasowym analizy w perspektywie płatnika publicznego łączne wydatki w populacji docelowej



Główne argumenty decyzji

1. W badaniach RCT udowodniono skuteczność leku.
2. Lek jest prawdopodobnie
3. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna u osób, u których nie można zastosować elektrowstrząsów.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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. o 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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