



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

Przeznaczona stymulacja magnetyczna (TMS) – protokoły rTMS oraz iTBS w leczeniu depresji odpornej na leczenie

Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: WS.420.10.2022

18.11.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy:

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

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 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.)

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 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: brak

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	8
2. Streszczenie	9
3. Przedmiot i historia zlecenia	20
4. Problem decyzyjny	22
4.1. Problem zdrowotny	22
4.1.1. Epidemiologia	24
4.1.2 Opis świadczenia opieki zdrowotnej	24
4.1.3 Opinie ekspertów klinicznych	25
4.1.4 Warunki realizacji świadczenia wg Karty Problemu Zdrowotnego	28
4.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	30
4.3. Alternatywne technologie medyczne	39
5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	42
5.1. Metodyka analizy klinicznej	42
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu	43
5.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	44
5.4 Punkty końcowe istotne dla problemu zdrowotnego	54
5.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	55
5.5.1 Ograniczenia jakości badań	56
5.6 Wyniki przeglądu systematycznego	57
5.6.1. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	57
5.6.2. Wyniki analizy skuteczności w badaniach RCT	57
5.6.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach RCT	64
5.6.4 Wyniki i wnioski opracowań wtórnych włączonych do analizy	66
5.6.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	69
5.7. Podsumowanie	69
5.7.1 Komentarz Agencji	69
6. Przegląd analiz ekonomicznych	76
6.1. Metodyka	76
6.2. Wyniki analiz ekonomicznych włączonych do opracowania	77
7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	86
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	86
7.2. Opinia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia	87
7.3 Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie AOTMiT	87
7.3.1. Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy	87
7.3.2. Wielkość populacji docelowej	88
7.3.3. Liczebność populacji - oszacowanie własne AOTMiT	89

7.3.4. Koszt świadczenia oraz monitorowania pacjentów	91
7.3.5. Wyniki analizy.....	91
7.3.6. Ograniczenia	92
o 7.4 Podsumowanie.....	92
8. Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach	93
8.1. Rekomendacje refundacyjne dotyczące przezczaszkowej stymulacji magnetycznej.....	94
8.1.1 Kolumbia Brytyjska (Kanada).....	94
8.1.2 Francja	95
8.2. Status refundacyjny TMS w innych krajach.....	95
9. Piśmiennictwo	98
10. Załączniki.....	101
10.1. Pełne opinie ekspertów klinicznych.....	101
10.2. Zgłoszenia działań niepożądanych – Kanada.....	132
10.3. Analiza kliniczna	133
10.3.1. Strategie wyszukiwania publikacji	133
10.3.2. Diagram selekcji badań	136
10.3.3. Publikacje wykluczone	136
10.3.4. Szczegółowa ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane	137
10.3.5. Ocena badań wtórnych w skali AMSTAR2	145
10.3.6. Tabele ekstrakcji badań RCT	153
10.4. Analiza ekonomiczna	167
10.4.1. Strategia wyszukiwania publikacji	167
10.4.2. Diagram selekcji badań	167
10.4.3. Publikacje wykluczone	169
10.4.4 Zestawienie szacunkowych kosztów pojedynczej sesji świadczenia według opinii ekspertów	170
10.5. Spis tabel.....	171

Wykaz wybranych skrótów

ACC	American College of Cardiology
ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>attention deficit hyperactivity disorder</i>)
AHA	American Heart Association
AKL	analiza kliniczna
AdjOR	skorygowany iloraz szans (ang. <i>adjusted odds ratio</i>)
APA	Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (ang. <i>American Psychiatric Association</i>)
ATHF	formularz historii leczenia przeciwdepresyjnego (ang. <i>antidepressant treatment history form</i>)
BAP	Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologiczne (ang. <i>British Association for Psychopharmacology</i>)
bd	brak danych
BDI	skala depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Inventory</i>)
BHP	bezpieczeństwo i higiena pracy
BSI-A	krótki inwentarz objawów – podskala lęku (ang. <i>Brief Symptom Inventory–Anxiety Subscale</i>)
CAD	dolar kanadyjski
CANMAT	Kanadyjski Zespół ds. Leczenia Zaburzeń Nastroju i Lękowych (ang. <i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i>)
CAVLT	test uczenia się dzieci metodą słuchowo – werbalną (ang. <i>Children’s Auditory Verbal Learning Test</i>)
CDRS-R	skala oceny depresji dziecięcej (ang. <i>Children’s Depression Rating Scale-Revise</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności kosztów
CGI-S	skala ogólnego wrażenia klinicznego ciężkości objawów (ang. <i>Clinical Global Impressions Scale – Severity</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	zalecenia konsensusu (ang. <i>consensus recommendations</i>)
C-SSRS	skala oceny nasilenia samobójstw Columbia (ang. <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>)
cTBS	ciągła stymulacja theta (ang. <i>continuous theta-burst stimulation</i>)
CUN	centralny układ nerwowy
CZP	Centrum Zdrowia Psychicznego
DLPFC	grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. <i>dorsolateral prefrontal cortex</i>)
DSM	klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
DTD	trudna do leczenia depresja (ang. <i>difficult-to-treat depression</i>)
EBG	wytyczne oparte na dowodach naukowych (ang. <i>evidence-based guidelines</i>)
ECT/EW	terapia elektrowstrząsowa (ang. <i>electroconvulsive therapy</i>)
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMG	elektromiografia
EQ-5D	Europejskie badanie jakości życia (ang. <i>European Quality of Life Five Dimension</i>)
EUR	euro
EZOP	epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej
FABPN	Francuskie Stowarzyszenie Psychiatrii Biologicznej i Neuropsychofarmakologii (ang. <i>French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HAMD	skala depresji Hamiltona (ang. <i>Hamilton depression scale</i>)
HAMD17	17-punktowa skala depresji Hamiltona (ang. <i>17-item Hamilton depression scale</i>)

HAMD24	24-punktowa skala depresji Hamiltona (ang. <i>24-item Hamilton depression scale</i>)
HF	wysoka częstotliwość (ang. <i>high frequency</i>)
HF-rTMS	powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna o wysokiej częstotliwości (ang. <i>high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation</i>)
HRSD-17	17-punktowa skala oceny depresji Hamiltona (ang. <i>Hamilton rating scale for depression</i>)
ICD-10	międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IDS-30	30-elementowy inwentarz objawów depresyjnych (ang. <i>30-item Inventory of Depressive Symptomatology</i>)
IDS-SR	inwentarz symptomatologii depresji, kwestionariusz do samooceny pacjenta (ang. <i>Inventory of Depressive Symptomatology-Self report</i>)
iTBS	przerywana stymulacja w postaci salw bodźców (ang. <i>intermittent theta burst stimulation</i>)
ITI	Przerwa między seriami bodźców (ang. <i>inter-train interval</i>)
ITT	populacja <i>intention to treat</i>
KK	konsultant krajowy
KPZ	Karta Problemu Zdrowotnego
L-DLPFC	lewa grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. <i>left-dorsolateral prefrontal cortex</i>)
LF-rTMS	powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna o niskiej częstotliwości (ang. <i>low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation</i>)
MADRS	skala oceny depresji Montgomery-Asberg (ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MEP	ruchowe potencjały wywołane (ang. <i>motor evoked potentials</i>)
MINI	Mini Międzynarodowy Wywiad Neuropsychiatryczny (ang. <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>)
MINI-KID	Mini Międzynarodowy Wywiad Neuropsychiatryczny dla Dzieci i Młodzieży (ang. <i>Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MT	próg motoryczny (ang. <i>motor threshold</i>)
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NNT	liczba (pacjentów) konieczna do leczenia (ang. <i>number needed to treat</i>)
OECD	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. <i>Organisation for Economic Cooperation and Development</i>)
PHQ-9	kwestionariusz zdrowia pacjenta (ang. <i>Patient Health Questionnaire</i>)
PLC	placebo
PLN	złoty polski
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitive analysis</i>)
PTP	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
PTSD	zespół stresu pourazowego (ang. <i>post-traumatic stress disorder</i>)
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life-year</i>)
QIDS-A17-SR	samoocena 17-elementowej szybkiej inwentaryzacji objawów depresji (ang. <i>Self-rated 17-Item Quick Inventory of Depressive Symptoms</i>)
QIDS-SR	samoocena 16-elementowej szybkiej inwentaryzacji objawów depresji (ang. <i>Self-rated 16-item Quick Inventory of Depressive Symptoms</i>)
Q-LES-Q	kwestionariusz oceny jakości życia: zawodowego, radości i zadowolenia (ang. <i>Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire</i>)
RCT	badania kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trials</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RMT	spoczynkowy próg motoryczny (ang. <i>resting motor threshold</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)

rTMS	powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. <i>repetitive transcranial magnetic stimulation</i>)
SF-36	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Quality of life SF-36 questionnaire</i>)
SGD	dolar singapurski
SMD	standaryzowana średnia różnica (ang. <i>standardized mean difference</i>)
SNRI	inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. <i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitor</i>)
SSRI	selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i>)
TBS	stymulacja w postaci salw bodźców (ang. <i>theta burst stimulation</i>)
TMS	przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. <i>transcranial magnetic stimulation</i>)
TRD	depresja oporna na leczenie (ang. <i>treatment-resistant depression</i>)
TSH	hormon tyreotropowy wydzielany przez przysadkę mózgową (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USD	dolar amerykański
VA/DoD	VA - Departament ds. Weteranów (ang. <i>Department of Veterans Affairs</i>), DoD - Departament Obrony (ang. <i>Department of Defense</i>)
VNS	stymulacja nerwu błędnego (ang. <i>vagus nerve stimulation</i>)
WFSBP	Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (ang. <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
WTP	próg gotowości do płacenia
YLD	liczba utraconych lat życia z powodu niepełnosprawności zdrowotnej (ang. <i>life lost due to disability</i>)

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

zlecenie Ministra Zdrowia z 16.09.2022 r., znak: ZPP.743.125.2022.(2)MS zmienione pismami z dnia 14.10.2022 r., znak: ZPP.743.125.2022(3).DJZ oraz z dnia 24.10.2022, znak: ZPP.743.125.2022.DJZ.

Przedmiot zlecenia (z pisma zlecającego):

Przeznaczszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) – protokoły rTMS oraz iTBS w leczeniu depresji odpornej na leczenie”

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego**, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31c ustawy o świadczeniach)
 - usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31e–f ustawy o świadczeniach)
 - realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień**
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji (...)
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Sekcja Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
Konsultant Krajowy w Dziedzinie Psychiatrii oraz Konsultant Krajowy w Dziedzinie Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

Producent / wytwórca / podmiot odpowiedzialny w kontekście przedmiotu zlecenia:

Nie dotyczy

2. Streszczenie

Problem decyzyjny

Przedmiotem niniejszego opracowania jest ocena zasadności włączenia nowego świadczenia opieki zdrowotnej do wykazu świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień.

Podstawę podjęcia przedmiotowych prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia znak pisma: ZPP.743.125.2022.(2) MS z dnia 16 września 2022 r., zmienione pismem znak: ZPP.743.125.2022(3).DJZ z dn. 14 października 2022 r. oraz z dnia 24.10.2022, znak: ZPP.743.125.2022.DJZ, na mocy art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, ze zm.) dot. przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji dla zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Przeznaczona stymulacja magnetyczna (TMS) – protokoły rTMS oraz iTBS w leczeniu depresji opornej na leczenie”.

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego (KPZ) spodziewanymi efektami wprowadzenia przedmiotowego świadczenia jest uzyskanie poprawy dostępności do specjalistycznej opieki psychiatrycznej, poprawy skuteczności leczenia depresji opornej na leczenie, redukcji liczby chorych przewlekłe wykluczonych z rozwoju osobistego oraz życia społecznego z powodu przewlekłej, nieskutecznie leczonej depresji.

Problem zdrowotny

Depresja należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *ang. World Health Organization*) 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. Obecnie 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.¹

Depresję oporną na leczenie (TRD, *ang. Treatment-Resistant Depression*) definiuje się jako zaburzenia depresyjne u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej 2 różne leki przeciwdepresyjne (stosowane w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas) w obecnym epizodzie depresji o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego. 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 TRD.

Oceniana technologia medyczna

Przeznaczona stymulacja magnetyczna (TMS, *ang. transcranial magnetic stimulation*) (zatwierdzona przez FDA w 2008 roku w leczeniu ciężkiej depresji u dorosłych) polega na oddziaływaniu na neurony silnym polem magnetycznym (o lokalnym natężeniu sięgającym 3 tesli), generowanym przez przyłożoną do głowy cewkę. Głębokość oddziaływania jest ograniczona (do 4 cm), w związku z czym możliwa jest stymulacja przede wszystkim kory mózgowej. Pole magnetyczne wywołuje zmiany pola elektrycznego w mózgowiu, co wpływa na polaryzację i pobudliwość neuronów. Metoda wykorzystywana przede wszystkim w zaburzeniach, w których opisywana jest dysfunkcja w zakresie pobudliwości komórek. Oddziaływanie impulsami o niskiej częstotliwości (1-5 Hz) działa na neurony hamująco, natomiast wysoka częstotliwość (≥ 5 Hz) pobudza neurony.

Siła stosowanego w terapii impulsu jest zależna od osobniczego progu pobudliwości. Miejsce przyłożenia głowicy jest określone metodami antropometrycznymi bądź przy zastosowaniu nowoczesnych technik neuronawigacji w oparciu o obraz mózgowia uzyskany w rezonansie magnetycznym. W celach terapeutycznych TMS stosowana jest w postaci serii bodźców (rTMS *ang. repetitive transcranial magnetic stimulation*) emitowanych z wysoką lub niską częstotliwością (odpowiednio *high frequency* lub *low frequency* – HF-rTMS i LF rTMS) oraz w postaci salw bodźców (TBS, *ang. theta burst stimulation*), które mają odmienne działanie na tkankę nerwową w mózgu.

¹ Karta Problemu Zdrowotnego (KPZ)

Opis wnioskowanych protokołów stosowanych w depresji odpornej na leczenie z użyciem:

W KPZ do stosowania w depresji odpornej na leczenie wskazano trzy protokoły różniące się częstotliwością impulsów, czasem przerwy i ilością impulsów na sesję, a w efekcie czasem trwania sesji.

- 10 Hz rTMS (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*) w okolicy L-DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10 Hz, 4 s on, 26 s off; 3000 pulsów/sesja), całkowity czas trwania 37,5 min; (dalej: **standardowa rTMS**), 20 sesji.
- iTBS (ang. *intermittent theta burst stimulation*) w okolicy L-DLPFC (120% RMT, salwy tripletów o częstotliwości 50 Hz powtarzane z częstotliwością 5 Hz, 2 s on, 8 s off, 600 bodźców/sesja), czas trwania 3 min 9 s; 20 sesji.
- 10 Hz rTMS (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*) w okolicy L-DLPFC 120% RMT, częstotliwość 10 Hz, 4 s on, 11 s off; 3000 pulsów/sesja), całkowity czas trwania 19 min; (dalej: **19 min. rTMS**), 20 sesji.

Wskazania do zastosowania (zgodnie z KPZ):

1. Leczenie epizodu depresyjnego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ICD10 F32.1, F32.2), opornego na leczenie,
2. Leczenie epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ICD10 F33.1, F33.2) opornego na leczenie.

Przeciwwskazania:

A) przeciwwskazania bezwzględne:

Bezwzględny przeciwwskazaniem do TMS jest obecność elektronicznych urządzeń medycznych znajdujących się w odległości mniejszej niż 10 cm od cewki stymulującej, o których wiadomo, że mogą zostać uszkodzone przez pole magnetyczne. Dotyczy to m.in. implantów ślimakowych lub wszczepionych uprzednio stymulatorów DBS.

B) przeciwwskazania względne:

- Padaczka w wywiadzie (wg dostępnych danych ryzyko wystąpienia napadu u osób z padaczką w wywiadzie waha się między mniej niż 2 a 3%),
- Ciąża,
- Pourazowe i pooperacyjne zmiany w obrębie mózgu, a także blizny poudarowe, zmiany strukturalne powstałe na skutek infekcji – jako potencjalne źródła padaczkoo odporne,
- Zaburzenia psychiczne lub tryb życia powodujące nadużywanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych, nieregularne przyjmowanie leków, okresy deprywacji snu, jako potencjalne czynniki obniżenia progu drgawkowego,
- Infekcje, dyselektrolitemie inne stany internistyczne obniżające próg drgawkowy,
- Przyjmowanie leków obniżających próg drgawkowy,
- Obecność ciał metalicznych w obrębie głowy (z wyjątkiem materiałów dentystycznych). [KPZ]

Wytyczne kliniczne

Zidentyfikowano 10 dokumentów rekomendacji zagranicznych i międzynarodowych opublikowanych w latach 2010-2022 (APA 2010, BAP 2015, CANMAT 2016, FABPN 2019, NICE 2015, WFSBP 2015, VADoD 2022, DTTD 2022, CR 2018, EBG 2020) oraz 2 rekomendacje krajowe: PTP 2021, KK 2021.

Kluczowe informacje:

- APA 2010, BAP 2015, WFSBP 2015 - nie zaleca się stymulacji rTMS jako metody postępowania klinicznego w ciężkich zaburzeniach depresyjnych wskazując m.in. na stosunkowo niewielkie lub umiarkowane korzyści pod względem odpowiedzi klinicznej przy jednoczesnej zmienności i niejednorodności wyników badań, problemach z zaślepieniem próby, wysokim ryzyku błędu

systematycznego, niewielkiej ilości dostępnych, powtarzalnych danych z długoterminowej obserwacji i niejasnym czasie trwania odpowiedzi na stymulację rTMS;

- CANMAT 2016, FABPN 2019, NICE 2015, VADoD 2022, DTTD 2022, CR 2018 – dopuszcza się rozważenie zastosowania rTMS w monoterapii i/lub w skojarzeniu z farmakoterapią u dorosłych osób bez odpowiedzi klinicznej na wcześniejsze metody terapii ciężkich zaburzeń depresyjnych, w sytuacji, gdy inne sposoby leczenia nie są możliwe lub dostępne, a stymulacja rTMS może zostać przeprowadzona w doświadczonym ośrodku klinicznym (ograniczone dowody naukowe na skuteczność stymulacji rTMS):
- CR 2018, KK 2021, PTP 2021, EBG 2020 - rTMS uznaje się za właściwą metodę terapii u opornych na leczenie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Autorzy EBG 2020 wskazują na brak różnic w skuteczności przeciwdepresyjnej między monoterapią rTMS, a skojarzoną z lekami przeciwdepresyjnymi (poziom C zaleceń).
- W przypadku protokołu stymulacji iTBS w leczeniu ciężkich zaburzeń depresyjnych wytyczne podkreślają niewystarczający zakres dowodów naukowych dla rekomendowania stosowania tego rodzaju stymulacji - CANMAT 2016, EBG 2020, VADoD 2022;
- Autorzy wytycznych podkreślają także, że nie można obecnie sformułować żadnych jednoznacznych rekomendacji na temat nowych protokołów stymulacji rTMS m.in. opartych na TBS lub tzw. przyspieszonych protokołach stymulacji.

Alternatywne technologie medyczne

Strategie postępowania w depresji opornej na leczenie (TRD)²:

Strategie farmakologiczne

- Optymalizacja leczenia przeciwdepresyjnego, polegająca na weryfikacji zarówno dawki, jak i czasu stosowania leku przeciwdepresyjnego,
- Zmiana leku przeciwdepresyjnego – można dokonywać zmiany leczenia na lek z innej lub (rzadziej) z tej samej grupy terapeutycznej,
- Łączenie leków przeciwdepresyjnych - celem takiej strategii jest przede wszystkim poszerzenie profilu farmakologicznego, dlatego najczęściej łączy się leki o różnych mechanizmach działania,
- Potencjalizacja – polega na dołączeniu drugiego leku, który nie jest lekiem przeciwdepresyjnym.

Strategie nefarmakologiczne

Terapia elektrowstrząsowa

Terapia elektrowstrząsowa proponowana jest w leczeniu ciężkich depresji, niektórych postaci zaburzeń psychotycznych, innych zaburzeń psychicznych o ciężkim przebiegu, a także w przypadkach, gdy współistniejące schorzenia somatyczne ograniczają stosowanie leków lub też leki nie są odpowiednio skuteczne. Ma także zastosowanie w leczeniu kobiet w ciąży, pacjentów w podeszłym wieku czy stosujących wiele różnych leków. Skuteczność terapii elektrowstrząsowej zależy głównie od jednostki chorobowej, lecz zwyczajowo oceniana jest jako wysoka.

Bezwzględny *przeciwwskazaniem* do terapii elektrowstrząsowej jest podwyższenie ciśnienia śródczaszkowego.

Przeciwwskazania względne:

- zawał serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy,
- niewyrównana niewydolność serca,
- ciężkie wady zastawkowe serca,
- niestabilna dusznica bolesna,
- złożone zaburzenia rytmu serca,
- tętniak aorty,
- niewyrównana cukrzyca,
- niewyrównana niewydolność nerek,

² Galecki P., K. Bliźniewska-Kowalska, *Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii*

- ciężkie zaburzenia metaboliczne,
- ciężkie choroby płuc,
- ostry napad jaskry,
- udar mózgu w ciągu ostatnich 4 tygodni,
- nowotwór wewnątrzczaszkowy,
- odklejenie siatkówki.³

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

Do innych metod nefarmakologicznych leczenia depresji lekoopornej rekomendowanych przez towarzystwa naukowe, należy stymulacja nerwu błędnego (VNS) i głęboka stymulacja mózgu (DBS), jednak nie znajdują się one w koszyku świadczeń gwarantowanych w Polsce⁴.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Analizę kliniczną oparto na wynikach 6 RCTs przeprowadzonych z udziałem pacjentów z ciężką depresją oporną na leczenie, w tym:

- 3 badań RCT dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa rTMS (leczenie ambulatoryjne) w porównaniu z terapią pozorowaną ze wstrzymanym leczeniem farmakologicznym (O'Reardon 2007, George 2010, Croarkin 2021 – populacja młodzież w wieku 12-21 lat). Nie zidentyfikowano badań klinicznych dla TMS, jako terapii *add-on* do farmakoterapii w populacji dorosłych.
- 2 badań RCT dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa iTBS w porównaniu ze standardową terapią rTMS w połączeniu z kontynuacją leczenia farmakologicznego (Blumberger 2018 – badanie typu *non-inferiority*, Fitzgerald 2020) oraz
- 1 badania RCT, którego celem była ocena skuteczności konwencjonalnego 37,5-minutowego vs 19- minutowego protokołu rTMS nad lewą korą przedczołową u pacjentów z opornym na leczenie epizodem depresyjnym (Kito 2019).

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT w skali Cochrane oceniono na wysokie (5/6 badań) i średnie (1 badanie).

Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy systematyczne (Vogel 2022, Majumder 2021 oraz HQO 2016). Wiarygodność odnalezionych badań wtórnych, zgodnie ze skalą Amstar 2, określono jako niska i krytycznie niska.

Wśród istotnych klinicznie punktów końcowych, wskazuje się trzy główne kategorie⁵:

- punkty końcowe odnoszące się do remisji depresji,
- punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie,
- punkty końcowe odnoszące się do zmiany nasilenia objawów depresji, wyrażone w skalach HAMD-17, HAMD-24, MADRS, IDS-30, QIDS-SR, CGI-S, BSI-A, PHQ-9.

Skuteczność

- Remisja depresji

Standardowa rTMS vs Terapia pozorowana

Wyniki RCT O'Reardon 2007 (populacja dorosłych, 18-70 lat) dla remisji depresji (w skali HAMD-17 HAMD-24 i MADRS) po 2 i 4 tyg. interwencji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ramionami badania. Po 6 tyg. leczenia wskaźnik remisji był istotnie wyższy w ramieniu rTMS w skalach MADRS (RR=2,59 (1,19; 6,63), NNT=12) i w skali HAMD-24 (RR=2,12 (1,12; 4,02), NNT=11).

W badaniu George 2010 u dorosłych pacjentów w wieku 18-70 lat poddanych 6-tygodniowej terapii rTMS zaobserwowano 3-krotnie większy wskaźnik remisji w skali HAMD-17 (populacja ITT) (14% vs 5%, RR=2,77

³ <https://journals.viamedica.pl/psychiatria/article/viewFile/40404/27891>

⁴ Gałecki P., K. Bliźniewska-Kowalska, Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii

⁵ Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0, AOTMiT

(1,03; 7,46), NNT=12). Należy podkreślić, że remisja w skali HAMD-17 była inaczej definiowana niż w pozostałych badaniach (tu: <3 pkt. lub 2 kolejne wyniki <10pkt, w badaniach Blumberger 2018 i O'Reardon 2007: < 8pkt).

Standardowa rTMS vs iTBS

W badaniu Fitzgerald 2020 w populacji dorosłych w wieku 18-70 lat nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skali MADRS po 4 i 8 tygodniach leczenia między grupą pacjentów, u których zastosowano iTBS i rTMS. Badanie Blumberger 2018 wskazuje, że zastosowanie protokołu iTBS w 4-tygodniowym okresie leczenia wiąże się z uzyskaniem nie gorszych wskaźników remisji niż w przypadku realizacji standardowego protokołu rTMS.

Standardowa rTMS vs 19-min rTMS

W badaniu Kito 2019 w grupie, w której zastosowano standardową rTMS wskaźnik remisji wyniósł 46,7%, a w grupie z 19-min rTMS - 40,0%. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania.

- **Odpowiedź na leczenie**

Odpowiedź na leczenie zdefiniowana została jako zmniejszenie o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej liczby punktów uzyskanych w danym kwestionariuszu oceny nasilenia objawów depresji.

Standardowa rTMS vs Terapia pozorowana

Wyniki badania O'Reardon 2007 wskazują na skuteczność interwencji w 4 tyg. leczenia w skali HAMD-17 (RR=1,77 (1,03; 3,05), NNT=12). Odpowiedź na leczenie utrzymywała się po 6 tyg. terapii (RR=1,79 (1,09; 2,93) NNT=10).

Standardowa rTMS vs iTBS

Wyniki badania Blumberger 2018 wskazują, że zastosowanie protokołu iTBS w 4-tygodniowym okresie leczenia wiąże się z uzyskaniem nie gorszych wskaźników odpowiedzi niż w przypadku realizacji standardowego protokołu rTMS.

W badaniu Fitzgerald 2020 nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy skuteczności ocenianych interwencji mierzonych w skali MADRS.

Standardowa rTMS vs 19-min rTMS

W badaniu Kito 2019 w grupie, w której zastosowano standardową rTMS wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 60%, a w grupie z 19-min rTMS – 46,7%. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania.

- **Zmiana nasilenia objawów depresji**

Za istotną klinicznie uznano różnicę między ramionami interwencji i komparatora przyjmowaną w badaniach: ≥ 3 pkt w skali HAMD-17⁶, ≥ 5 pkt w skali MADRS⁷, ≥ 2 w skali CGI-S⁸⁹, nie zidentyfikowano proggu istotności klinicznej dla pozostałych skal.

Standardowa rTMS vs Terapia pozorowana

W badaniach O'Reardon 2007 i George 2010 zarówno po 4. jak i 6. tyg. leczenia nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w nasileniu objawów depresji w skalach HAMD-17, HAMD-24 i MADRS.

Standardowa rTMS vs iTBS

W badaniu Blumberger 2018 wykazano zmniejszenie nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17 po 4 tyg. leczenia średnio o 10,1 pkt w ramieniu rTMS i 10 pkt w ramieniu iTBS, a po 16 tygodniach obserwacji o 9,4 pkt w ramieniu rTMS i 9,8 w ramieniu iTBS. Protokół iTBS okazał się nie-gorszy od protokołu standardowej rTMS.

⁶ National Collaborating Centre for Mental Health, National Institute for Health & Clinical Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: treatment and management. National clinical practice guideline 91. London: British Psychological Society, The Royal College of Psychiatrists, 2010.

⁷ Tastevin M., Baumstarck K., et al. "Double cone coil rTMS efficacy for treatment-resistant depression: A prospective randomized controlled trial, Brain Stimulation", Volume 13, Issue 1, 2020, 256-258, ISSN 1935-861X,

⁸ Turkoz I, Alphas L, Singh J, „Clinically meaningful changes on depressive symptom measures and patient-reported outcomes in patients with treatment-resistant depression”. Acta Psychiatr Scand. 2021 Mar;143(3):253-263. doi: 10.1111/acps.13260. Epub 2021 Jan 22.

⁹ Busner J, Targum SD, Miller DS. The Clinical Global Impressions scale: errors in understanding and use. Compr Psychiatry. 2009 May-Jun;50(3):257-62. doi: 10.1016/j.comppsy.2008.08.005. Epub 2008 Oct 16.

W badaniu Fitzgerald 2020 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między ramionami rTMS i iTBS w zmianach nasilenia depresji określonych za pomocą skal MADRS i QIDS-SR w czasie trwania obserwacji.

Standardowa rTMS vs 19 min rTMS

W badaniu Kito 2019 zaobserwowano zmniejszenie nasilenia depresji w skali QIDS-SR i PHQ-9 po 4 tyg. obserwacji niezależnie od zastosowanego protokołu rTMS.

Wnioski z opracowań wtórnych

Zidentyfikowano 3 opracowania wtórne oceniające skuteczność terapii rTMS u dorosłych z depresją oporną na leczenie (Vogel 2022, HQO 2016) i dzieci i młodzieży z dużą depresją (Majumder 2021).

Autorzy przeglądu Vogel 2022 wskazują, że badania kliniczne potwierdzają korzyści z zastosowania rTMS u dorosłych pacjentów opornych na leczenie. Jednak brak standaryzacji parametrów protokołów, czasu trwania leczenia i protokołów kontrolnych uzasadnia się potrzebę dalszych badań przed wprowadzeniem terapii do praktyki klinicznej.

Autorzy publikacji HQO 2016 wskazują, że rTMS ma niewielki krótkoterminowy wpływ na poprawę wyników nasilenia depresji w porównaniu z terapią pozorowaną, a korzyść kliniczna z zastosowania rTMS jest niższa niż w przypadku terapii ECT.

Ograniczenia analizy klinicznej

Badania pierwotne

- Nie zidentyfikowano badań pierwotnych dla oceny skuteczności TMS, jako terapii *add-on* do farmakoterapii względem terapii pozorowanej + farmakoterapia w populacji dorosłych.
- Niska wiarygodność badań pierwotnych (ocena wg narzędzia Cochrane: 5 RCTs – wysokie ryzyko błędu systematycznego, 1 RCT – „pewne zastrzeżenia”);
- W badaniach Fitzgerald 2020 i Kito 2019 badana populacja obejmowała również pacjentów z chorobą dwubiegunową;
- Czas interwencji różnił się w poszczególnych badaniach i wynosił od 3 do 6 tygodni;
- Czas obserwacji był krótki, w zależności od badania okres *follow up* od 0 do 8 tyg.;
- W badaniu Croarkin 2021 nie przedstawiono wyników po 4 tyg. stosowania interwencji;
- w badaniu O'Reardon 2007 w przypadku niektórych wyników nie można było przeprowadzić analizy statystycznej z uwagi na brak danych w publikacjach;

Mając na uwadze heterogeniczność badań oraz zidentyfikowane ograniczenia metodyczne, odstąpiono od kumulacji wyników. Przeprowadzono analizę jakościową wyników.

Badania wtórne

- Niska i krytycznie niska wiarygodność odnalezionych badań wtórnych zgodnie ze skala AMSTAR 2;
- Badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego różniły się między sobą pod względem badanej populacji (np. różnice w zakresie niepowodzenia wcześniejszych linii leczenia) liczby sesji terapeutycznych, liczby impulsów na sesję oraz narzędzi stosowanych do pomiaru skuteczność poszczególnych zabiegów, badanej populacji.

Analiza bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przeczaskową stymulacją magnetyczną, zaobserwowanymi w badaniach RCT były: bóle głowy, ból lub dyskomfort w miejscu stymulacji, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i nudności, bóle mięśni, mimowolne skurcze mięśni oraz parestezje.

W badaniu O'Reardon 2007 wykazano 9-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia bólu lub dyskomfortu w miejscu stymulacji, 7-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia mimowolnych skurczów mięśni, 13-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia przeczulicy skóry oraz 12-krotnie większe

prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo- jelitowych w ramieniu rTMS w porównaniu z terapią pozorowaną.

W pozostałych badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wystąpieniu zdarzeń niepożądanych między ramionami interwencji i komparatora.

Opinie ekspertów

Wszyscy Eksperci (9) są zgodni co do potrzeby finansowania rTMS (protokół standardowy) ze środków publicznych, zgadzając się w większości ze wnioskowanymi wskazaniem, opisanymi w Karcie Problemu Zdrowotnego.

Eksperci (6), którzy wydali opinię odnośnie dodatkowego protokołu rTMS typu „Dash” uważają za zasadne finansowanie go ze środków publicznych, ponieważ jego skuteczność jest porównywalna do rTMS standardowego a czas samego zabiegu znacznie skrócony. Ma to wpływ nie tylko na spadek kosztów, ale przede wszystkim na krótszy czas dyskomfortu pacjenta podczas zabiegu.

1 Ekspert nie zaleca refundacji protokołu iTBS powołując się na wątpliwe i niejednoznaczne dowody skuteczności oraz rozbieżne opinie.

8 Ekspertów wskazuje, że TMS jest terapią ratującą życie i prowadzącą do poprawy zdrowia pacjentów. Głównymi argumentami przemawiającymi za finansowaniem technologii jest – wg ekspertów – bezpieczeństwo, skuteczność w leczeniu depresji lekoopornej oraz łatwość stosowania. W porównaniu do aktualnie stosowanej terapii elektrowstrząsami, TMS jest metodą nieinwazyjną oraz lepiej tolerowaną przez pacjentów. Dodatkowo zabieg wykorzystujący elektrowstrząsy jest bardziej kosztowny (odbywa się w znieczuleniu ogólnym, co wymaga obecności anestezjologa oraz pielęgniarki anestezyjologicznej). Inne technologie alternatywne wskazane przez Ekspertów to esketamina, stymulacja nerwu błędnego, głęboka stymulacja mózgu, psychoterapia oraz terapia skojarzona przy czym za najczęściej rekomendowaną i najskuteczniejszą terapię wskazuje się elektrowstrząsy.

Przeciwwskazaniem bezwzględnym najczęściej wymienianym przez Ekspertów jest obecność ferromagnetycznego ciała metalicznego w obrębie głowy i szyi (w tym implantu ślimakowego), który mógłby oddziaływać z indukowanym polem magnetycznym. Według Ekspertów przeciwwskazaniami względnymi są napady drgawkowe lub padaczka w wywiadzie, przyjmowanie leków obniżających próg drgawkowy, zaburzenia psychiczne lub tryb życia powodujący nadużywanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych, nieregularne przyjmowanie leków, okresy deprywacji snu (jako potencjalne czynniki obniżenia progu drgawkowego), obecność stymulatora serca oraz ciąża (1 Ekspert wskazuje, że w ostatnim czasie przybywa doniesień wskazujących na prawdopodobny bezpieczny profil dla kobiety ciężarnej i płodu).

Eksperci uważają, że TMS jest w większości przypadków bardzo dobrze tolerowana. Działania niepożądane są takie same dla wszystkich trzech protokołów. Najczęściej odnotowuje się: dyskomfort/ból w miejscu stymulacji, przemijający ból głowy, następnie bardzo rzadko omdlenie na tle emocjonalnym. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest wystąpienie napadu padaczkowego.

Powołując się na literaturę, 4 Ekspertów wskazuje, że 30% spośród wszystkich chorych na depresję stanowią pacjenci z depresją lekooporną. Populacja docelowa oszacowana przez Ekspertów (6 z 9), w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją mieści się w przedziale od 10% do nawet 80 %, co przekłada się na zakres od 1640 do 200 tys. pacjentów. Rozbieżność ta wynika z różnych wskazań ekspertów dotyczących ogólnej liczby chorych na depresję w Polsce.

Wszyscy Eksperci, którzy wydali opinię dotyczącą wnioskowanej technologii zgadzają się z warunkami organizacyjnymi niezbędnymi do przeprowadzenia świadczenia zaproponowanego w Karcie Problemu Zdrowotnego.

Według KPZ miejszem udzielania świadczenia powinna być odrębna komórka organizacyjna w formie Pracowni TMS w ramach Poradni Zdrowia Psychicznego, Centrów Zdrowia Psychicznego, Specjalistycznych i klinicznych szpitali psychiatrycznych, Oddziałów Psychiatrycznych w szpitalach wielospecjalistycznych.

Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną powinno obejmować aparat (stymulator) do TMS, cewkę terapeutyczną (np. ósemkowa), cewkę do wyznaczenia progu motorycznego, ramię lub inny system do unieruchamiania cewki w trakcie stymulacji, moduł do wyznaczenia progu motorycznego (MEP lub EMG),

elektrody jednorazowe do badania MEP, zatyczki do uszu, czepki materiałowe do wyznaczania miejsca (obszaru) stymulacji.

Personel niezbędny do przeprowadzenia zabiegu to **lekarz specjalista psychiatra** lub lekarz, posiadający ukończone szkolenie w zakresie leczenia przezczaszkową stymulacją magnetyczną chorych z zaburzeniami psychicznymi (TMS) (kwalifikacja pacjenta), osoba **posiadająca ukończone szkolenie w zakresie leczenia przezczaszkową stymulacją magnetyczną chorych z zaburzeniami psychicznymi (TMS)** (wykonywanie zabiegu TMS) oraz **lekarz specjalista neurolog** lub lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie neurologii (II etap kwalifikacji – wykluczenie neurologicznych przeciwwskazań, zlecenie wybranych badań dodatkowych – MRI, EEG lub inne).

Według szacunku Ekspertów koszt jednego zabiegu rTMS wynosi **ok. 250-475 zł**, natomiast iTBS ok. **200-250 zł**.

Koszt jednego zabiegu protokołem „Dash” został oszacowany na ok. **200-350 zł**.

Analiza ekonomiczna

Zidentyfikowano 10 publikacji dla oceny opłacalności stosowania L-DLPFC rTMS oraz iTBS nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową w depresji odpornej na leczenie: Zemplényi 2022, Voigt 2017, Fitzgibbon 2020, Teng 2020, Xie 2019, CADTH 2019, Zhao 2018, Vallejo-Torres 2015, HQO 2016, Ghasvand 2016.

Podsumowanie:

3 z włączonych do opracowania analiz ekonomicznych (Fitzgibbon 2020, Zhao 2018, Teng 2020) wskazują na dominację rTMS względem ECT. Populacja pacjentów włączona do ww. analiz obejmowała pacjentów opornych na leczenie po niepowodzeniu 2 linii farmakoterapii. Warto podkreślić, że analiza Zhao 2018 potwierdza wyłącznie dominację rTMS w subpopulacji pacjentów bez objawów psychotycznych. Wyniki analizy Teng 2020 wskazują natomiast na dominację rTMS względem innych strategii terapeutycznych w przypadku jego wdrożenia w IV linii leczenia.

Wyniki 3 włączonych analiz (Zemplényi 2022, Voigt 2017, HQO 2016) wskazują na efektywność kosztową rTMS względem leczenia standardowego (farmakoterapia, i/lub ECT).

Wyniki 3 kolejnych analiz (Xie 2019, Ghasvand 2016, Vallejo-Torres 2015) wskazują na dominację ECT względem rTMS, przy czym należy podkreślić, że rTMS obejmowało ok. 10-15 sesji stymulacji (zgodnie z KPZ wnioskowane świadczenie obejmuje 20 sesji).

Ograniczenia:

Ograniczeniem odnalezionych wyników analiz ekonomicznych dotyczących stosowania rTMS stanowi krótki horyzont czasowy włączonych analiz, który może utrudniać wnioskowanie biorąc pod uwagę długotrwały charakter ciężkich zaburzeń depresyjnych/depresji odpornej na leczenie.

Z punktu widzenia adaptacji do warunków polskiej praktyki klinicznej ograniczenie analizy może stanowić również rozpiętość geograficzna krajów, z których pochodzą uzyskane źródła szacunków kosztów ocenianej metody terapeutycznej. Spośród 10 analiz ekonomicznych tylko dwie (Vallejo-Torres 2015, Zemplényi 2022) reprezentują ośrodki europejskie (Hiszpania, Węgry) – pozostałe stanowią badania pochodzące z ośrodków pozaeuropejskich (Kanada, USA, Singapur, Iran).

Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

Oszacowanie skutków finansowych realizacji świadczenia przeprowadzono dla populacji dorosłych ze zdiagnozowaną depresją lekooporną dla rocznego horyzontu czasowego. Założenia populacyjne wykorzystane do obliczenia kosztu wprowadzenia wnioskowanego świadczenia oparte zostały na danych zawartych w bazie danych ŚWIAD za okres 2017-2021.

Prognozowana liczebność populacji ze wskazaniem do stosowania TMS w przyjętym rocznym horyzoncie czasowym wynosi 26 341 osób. Obliczenia przeprowadzono dla realizacji świadczenia, na które składa się 20 sesji (wariant podstawowy - zgodnie z KPZ) oraz 30 sesji (wariant dodatkowy - na podstawie wyników analizy klinicznej). Oszacowane koszty cyklu w roku 2023 wyniosą dla protokołu rTMS przy 20 sesjach 2 945,41 zł, oraz przy 30 sesjach 4 246,31 zł, natomiast dla protokołu iTBS przy 20 sesjach 2 097,64 zł, oraz przy 30 sesjach 2 974,66 zł.

W ramach wyceny kosztu świadczenia włączone zostały koszty konsultacji psychiatrycznej mającej na celu kwalifikację pacjenta do otrzymania świadczenia, przeprowadzenie jednej sesji z kalibracją sprzętu i pierwszym wyznaczeniem progu stymulacji, sesje wyznaczania progu stymulacji w tygodniowych odstępach czasowych, sesje stymulacji i wizytę podsumowującą.

Koszty wprowadzenia wnioskowanego świadczenia obejmującego całą populację docelową według oszacowania własnego Agencji w roku 2023 wyniosą:

- dla protokołu rTMS: 77,6 mln PLN – przy 20 sesjach, 111,9 mln PLN – przy 30 sesjach,
- dla protokołu iTBS: 55,3 mln PLN – przy 20 sesjach, 78,4 mln PLN – przy 30 sesjach.

Otrzymane wyniki oszacowań, przedstawione w analizie wpływu na budżet do niniejszego raportu, należy interpretować z ostrożnością mając na uwadze ograniczenia wynikające z metodyki oszacowań własnych Agencji.

Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez ekspertów, niniejsza technologia finansowana jest w 11 krajach (Stany Zjednoczone, Kanada, Australia, Wielka Brytania, Holandia, Dania, Finlandia, Szwecja, Francja, Niemcy, Serbia). W Niemczech finansowanie odbywa się w ramach PEPP – systemu zryczałtowanego finansowania psychiatrii i psychosomatyki i wynosi 106,29 EUR (510,19 zł) za jeden zabieg TMS. W Australii pierwszy zabieg TMS wyceniany jest na 189,40 USD (926,166 zł), natomiast każdy następny przy kontynuacji leczenia na 162,55 USD (794,87 zł). Dofinansowanie z funduszu Medicare wynosi od 75% do 85% w zależności od wykupionego pakietu medycznego.

Odnaleziono również dwie rozbieżne opinie dotyczące finansowania TMS w depresji odpornej na leczenie ze środków publicznych - pozytywna opinia Komitetu ds. Oceny Technologii (HTAC, ang. *Health Technology Assessment Committee*) w Kolumbii Brytyjskiej, negatywne stanowisko HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*).

Komentarz Agencji

- **Wnioski z analizy klinicznej**
1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 RCTs (O'Reardon 2007, George 2010, Croarkin 2021 – populacja młodzież w wieku 12-21 lat) dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa standardowego protokołu rTMS w okolicy L-DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10 Hz, 4 s on, 26 s off; 3000 pulsów/sesja, całkowity czas trwania 37,5 min.), w porównaniu z terapią pozorowaną ze wstrzymanym leczeniem farmakologicznym.
 - Badania zostały przeprowadzone z udziałem pacjentów z ciężką depresją oporną na leczenie (leczenie ambulatoryjne). Nie zidentyfikowano RCTs dla oceny skuteczności wnioskowanej terapii u pacjentów z umiarkowaną postacią choroby. Nie zidentyfikowano RCTs dla analizowanych protokołów TMS, jako terapii add-on do farmakoterapii w populacji dorosłych.
 - Ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT w skali Cochrane oceniono na wysokie. Czas obserwacji był krótki, w zależności od badania okres follow up wynosił od 0 do 8 tyg. Faza zaślepienia badania O'Reardon 2007 trwała do 4 tyg.; wyniki po 6 tyg. – bez zaślepienia. Stymulowany obszar mózgu nie był precyzyjnie wyznaczony metodą rezonansu magnetycznego – brak możliwości uwzględnienia potencjalnych różnic anatomicznych u uczestników.(O'Reardon 2007). Nierównomierne rozłożenie pacjentów pomiędzy ramionami badania George 2010

w odniesieniu do rozkładu płci, czasu trwania obecnego epizodu choroby, oporności na leczenie. Nie zrekrutowano zakładanej liczby uczestników (George 2010). W badaniach przyjęto różne definicje remisji depresji.

- Znamienne statystycznie różnice w zakresie remisji depresji odnotowano po 6 tyg. leczenia (O'Reardon 2007 – skala MADRS (RR=2,59 (1,19; 6,63), NNT=12; skala HAMD-24 (RR=2,12 (1,12; 4,02), NNT=11); George 2010 -skala HAMD-17 (RR=2,77 (1,03; 7,46), NNT=12)).
 - Znamienne statystycznie różnice dla odpowiedzi na leczenie w skali HAMD-17 odnotowano po 4 tyg. leczenia (RR=1,77 (1,03; 3,05), NNT=12). Odpowiedź utrzymywała się po 6 tyg. terapii (RR=1,79 (1,09; 2,93) NNT=10). (O'Reardon 2007) zarówno po 4. jak i 6. tyg. leczenia nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w nasileniu objawów depresji w skalach HAMD-17, HAMD-24 i MADRS (O'Reardon 2007, George 2010)
 - W badaniu Croarkin 2021 obejmującym populację dzieci i młodzieży w wieku 12-21 lat wskaźniki remisji, odpowiedzi na leczenie i nasilenia depresji po 6 tygodniach leczenia rTMS nie były istotnie różne od wyników terapii pozorowanej .
2. Zidentyfikowano 2 RCTs dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa iTBS w porównaniu ze standardową terapią rTMS w połączeniu z kontynuacją leczenia farmakologicznego (Blumberger 2018 – badanie typu *non-inferiority*, Fitzgerald 2020). Wyniki badań wskazują, że zastosowanie protokołu iTBS w 4-tygodniowym okresie leczenia wiąże się z uzyskaniem zbliżonych korzyści klinicznych w zakresie remisji, odpowiedzi na leczenie oraz nasilenia objawów depresji jak w przypadku realizacji standardowego protokołu rTMS.
 3. Zidentyfikowano 1 RCT, którego celem była ocena skuteczności konwencjonalnego 37,5-minutowego vs 19-minutowego protokołu rTMS u pacjentów z opornym na leczenie epizodem depresyjnym (Kito 2019). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania w zakresie remisji depresji, odpowiedzi na leczenie oraz nasilenia objawów depresji.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przezczaszkową stymulacją magnetyczną, zaobserwowanymi w badaniach RCT były: bóle głowy, ból lub dyskomfort w miejscu stymulacji, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i nudności, bóle mięśni, mimowolne skurcze mięśni oraz parestezje.

W badaniu O'Reardon 2007 wykazano 9-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia bólu lub dyskomfortu w miejscu stymulacji, 7-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia mimowolnych skurczów mięśni, 13-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia przeczulicy skóry oraz 12-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo- jelitowych w ramieniu rTMS w porównaniu z terapią pozorowaną.

W pozostałych badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wystąpieniu zdarzeń niepożądanych między ramionami interwencji i komparatora.

- **Wnioski dotyczące warunków realizacji świadczenia**

Wnioskowana populacja docelowa obejmuje pacjentów z epizodem depresyjnym (również w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, opornego na leczenie, natomiast dostępne dowody naukowe wskazują na zasadność stosowania wnioskowanego świadczenia u pacjentów z depresją o ciężkim nasileniu, oporną na leczenie.

Część zidentyfikowanych w opracowaniu wytycznych pomimo niewystarczającej ewidencji naukowej w zakresie skuteczności stymulacji rTMS dopuszcza rozważenie jej zastosowania w sytuacji braku odpowiedzi klinicznej na co najmniej dwie wcześniejsze linie leczenia przeciwdepresyjnego we właściwej dawce i we właściwym czasie, (niektóre wytyczne zmniejszają lub zwiększają liczbę wcześniejszych linii nieskutecznego leczenia farmakologicznego warunkującego wdrożenie stymulacji rTMS). Stymulacja rTMS może mieć formę monoterapii lub terapii dodanej do farmakoterapii celem leczenia ciężkich zaburzeń depresyjnych oraz zapobiegania nawrotom depresji w sytuacji, gdy inne sposoby leczenia nie są możliwe lub dostępne lub jako uzupełnienie podstawowego leczenia przeciwdepresyjnego u pacjentów z depresją oporną na leczenie. Na powyższy kierunek postępowania wpływa również stosunkowo dobra tolerancja stymulacji rTMS przez pacjentów powiązana ze stosunkowo niskimi wskaźnikami rezygnacji z leczenia.

Z uwagi na niepewność wnioskowania w zakresie skuteczności ocenianej interwencji, zasadna wydaje się realizacja świadczenia w ramach:

- Specjalistycznych i klinicznych szpitali psychiatrycznych
- Oddziałów Psychiatrycznych w szpitalach wielospecjalistycznych

Na uwagę zasługuje fakt, że FDA dopuściła rTMS w leczeniu depresji (ang. *major depressive disorder*, MDD) u dorosłych pacjentów, którzy nie uzyskali satysfakcjonującej odpowiedzi na co najmniej jedną linię wcześniejszego leczenia przeciwdepresyjnego podczas trwania obecnego epizodu choroby. Technologia nie została natomiast dopuszczona przez FDA do stosowania w populacji pediatrycznej.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Podstawa prawna i historia zlecenia: pismem znak ZPP.743.125.2022.(2)MS z 16 września 2022 r. zmienionym pismem z dn. 14 października 2022 r. znak: ZPP.743.125.2022(3).DJZ oraz z dnia 24.10.2022 r, znak: ZPP.743.125.2022.DJZ, Minister Zdrowia, działając na mocy art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, ze zm.) zlecił Prezesowi AOTMiT przygotowanie rekomendacji dla zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień „Metoda powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS) w leczeniu depresji opornej na leczenie” w terminie do 21 listopada 2022 r. Wraz z pismem przewodnim Minister Zdrowia przekazał Kartę Problemu Zdrowotnego.

Źródło: zlecenie MZ

Historia korespondencji

Prezes NFZ. AOTMiT, działając na podstawie art. 31a ust. 1 pkt 7, pismem z dnia 12.10.2022 r., znak pisma WS.420.10.2022.ASa oraz pismem uzupełniającym z dnia 26.10.2022, znak pisma WS.420.10.2022.ASa.2 wystąpiła do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przekazanie opinii odnośnie do skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku ewentualnego zakwalifikowania świadczenia „Przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS) – protokoły rTMS oraz iTBS” w leczeniu depresji opornej na leczenie” Odpowiedź otrzymano dnia 31.10.2022 r.

Eksperci kliniczni. W toku prac analitycznych wystąpiono także, w dniu 28.09.2022 r., do 13 ekspertów klinicznych, w tym do konsultantów krajowych i wojewódzkich z odpowiednich dziedzin medycyny, z prośbą o przekazanie opinii eksperckiej, zgodnie z art. 31 c ust. 3 pkt. 1, w sprawie zasadności zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano łącznie odpowiedzi od 9 ekspertów. Trzech ekspertów wskazało inne osoby kompetentne do udzielenia odpowiedzi, do nich również zostały wysłane formularze. Nie otrzymano odpowiedzi od 4 ekspertów.

- prof. dr hab. n. med. Piotr Gałęcki – Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii, Kierownik Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; odpowiedź otrzymano dnia 19.10.2022 r.
- lek. med. Ewa Bartecka-Piłasiewicz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa dolnośląskiego, Wrocławskie Centrum Zdrowia Oddział Wsparcia Dziennego; odpowiedź otrzymano dnia 10.10.2022 r.
- prof. dr hab. n. med. Aleksander Araszkiwicz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa kujawsko-pomorskiego, Katedra Psychiatrii CM UMK Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza; do dnia przekazania Opracowania Analitycznego nie otrzymano opinii
- prof. dr hab. n. med. Hanna Karakuła-Juchnowicz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa lubelskiego, I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji UM w Lublinie; do dnia przekazania Opracowania Analitycznego nie otrzymano opinii
- prof. dr hab. n.med. Dominik Strzelecki – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa łódzkiego, SPZOZ Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Oddział Zaburzeń Psychoaktywnych; do dnia przekazania Opracowania Analitycznego nie otrzymano opinii
- dr n med. Michał Skalski – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa małopolskiego, Oddział Kliniczny Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie; wskazał innego eksperta do którego wysłano zapytanie
- prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Kucia – Kierownik Katedry i Kliniki Psychiatrii i Psychoterapii WNMK Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach; odpowiedź otrzymano dnia 11.10.2022r.
- dr hab. n. med. Maria Radziwoń-Zaleska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa mazowieckiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny Katedra i Klinika Psychiatryczna Szpital Nowowiejski; wskazała innego eksperta do którego wysłano zapytanie

- dr n. med. Anna Poleszczyk – Poradnia Zdrowia Psychicznego, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie; odpowiedź otrzymano dnia 11.10.2022 r.
- dr hab. n. med. Beata Galińska-Skok – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa podlaskiego, Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku; odpowiedź otrzymano dnia 11.10.2022 r.
- prof. dr hab. n. med. Jolanta Kucharska-Mazur – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa zachodnio-pomorskiego, Katedra i Klinika Psychiatrii Pomorski Uniwersytet Medyczny; odpowiedź otrzymano dnia 12.10.2022 r.
- prof. dr hab. n. med. Agata Szulc – kierownik Kliniki Psychiatrycznej Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego; odpowiedź otrzymano dnia 12.10.2022 r.
- [REDACTED]; wskazał innego eksperta do którego wysłano zapytanie
- dr hab. n. med. Adam Wysokiński – Ordynator Oddziału Dziennego Zaburzeń Psychotycznych Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, SPZOZ Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; odpowiedź otrzymano dnia 06.10.2022 r.
- [REDACTED]
nie otrzymano opinii
- dr Wojciech Korzeniowski – Kierownik Pracowni Neurostymulacji TMS Szpital Kliniczny im. dr. J. Babińskiego SP ZOZ w Krakowie; odpowiedź otrzymano dnia 10.10.2022 r.

W związku z rozszerzeniem zlecenia MZ, w dn. 25.10.2022 zwrócono się o uzupełnienie stanowiska eksperckiego o opinię w kwestii dodatkowo wnioskowanego protokołu TMS.

Otrzymano odpowiedzi od 6 ekspertów: prof. dr. hab. n. med. Piotra Gałęckiego, prof. dr. hab. n. med. Jolanty Kucharskiej-Mazur, dr hab. n. med. Beaty Galińskiej-Skok, dr n. med. Anny Poleszczyk, prof. dr. hab. n. med. I n. o zdr. Krzysztofa Kuci oraz dr. Wojciecha Korzeniowskiego.

Nie otrzymano odpowiedzi od 3 ekspertów.

4. Problem decyzyjny

Przedmiotem niniejszego opracowania jest ocena zasadności włączenia nowego świadczenia opieki zdrowotnej do wykazu świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych.

Podstawę podjęcia przedmiotowych prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia (znak pisma: ZPP.743.125.2022.(2)MS z dnia 16 września 2022 r., zmienione pismem znak: ZPP.743.125.2022(3).DJZ z dn. 14 października 2022 r. oraz z dnia 24.10.2022 r., znak: ZPP.743.125.2022.DJZ, na mocy art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, ze zm.) dot. przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji dla zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) – protokoły rTMS oraz iTBS w leczeniu depresji opornej na leczenie” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień.

Obecnie ww. świadczenie przecczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS) nie jest finansowane ze środków publicznych.

Celem niniejszego opracowania jest odnalezienie dowodów naukowych i przygotowanie analiz w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania „Przecczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS) – protokoły rTMS oraz iTBS” w leczeniu depresji opornej na leczenie” uzasadniających zakwalifikowanie tego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego i wykonywanego w warunkach ambulatoryjnych.

W ramach realizacji założonego celu przeanalizowano:

- dostępne rekomendacje i wytyczne kliniczne,
- doniesienia naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa,
- rozwiązania organizacyjne funkcjonujące w innych krajach oraz rekomendacje ekonomiczne,
- opinie ekspertów w kwestii zasadności zakwalifikowania przedmiotowej technologii medycznej,
- koszty związane z przeprowadzeniem wnioskowanej interwencji i przewidywane wydatki płatnika publicznego.

Spodziewanym efektem wprowadzenia przedmiotowego świadczenia jest uzyskanie poprawy dostępności do specjalistycznej opieki psychiatrycznej, poprawy skuteczności leczenia depresji opornej na leczenie, redukcji liczby chorych przewlekłe wykluczonych z rozwoju osobistego oraz życia społecznego z powodu przewlekłej, nieskutecznie leczonej depresji.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z KPZ, stosowanie ww. procedury może stworzyć warunki jakościowe i finansowe, które umożliwią i zmotywują zainteresowane podmioty do wykonywania świadczeń bez ryzyka ich zadłużania. Tym samym wyposażą świadczeniodawców w szersze spektrum oddziaływań terapeutycznych odpowiadających potrzebom osób chorujących psychicznie.

Zaproponowano także, aby świadczenie było wykonywane zarówno w warunkach ambulatoryjnych jak i szpitalnych w celu zapewnienia adekwatnego finansowania na poziomie gwarantującym pokrycie kosztów leczenia stwarzając warunki dla wykonania świadczenia z wykorzystaniem wszystkich potrzebnych interwencji w zależności od sytuacji klinicznej¹.

4.1. Problem zdrowotny

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. Obecnie 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% populacji².

Depresję oporną na leczenie (TRD, ang. *Treatment-Resistant Depression*) można zdefiniować jako zaburzenia depresyjne u osób, 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. 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).

W badaniu STAR*D, do którego zakwalifikowano 3671 pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, stwierdzono, że 36,8% pacjentów uzyskało remisję po pierwszej linii leczenia, a kolejne 31% uzyskało poprawę po drugiej linii leczenia. Remisja była definiowana jako wynik $<$ lub $=$ 5 w skali ang. *Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self-Report* (QIDS-SR) [równoważny $<$ lub $=$ 7 w 17-punktowej skali oceny depresji Hamiltona [HRSD], czyli jako brak objawów depresyjnych. Oznacza to, że ponad 30% pacjentów cierpi na lekooporną depresję. 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. Pacjenci wymagający większej liczby linii leczenia są bardziej obciążeni chorobami, zarówno jeśli chodzi o nasilenie depresji, jak i obecność chorób współistniejących. Także czas do wystąpienia nawrotu jest krótszy w wypadku pacjentów z depresją oporną na leczenie.¹⁰

Termin „poprawa” (ang. *improvement*) oznacza 20–30% obniżenie punktacji w skalach mierzących nasilenie depresji (np. w Skali Hamiltona – HDRS) w stosunku do pomiaru wyjściowego. Najczęściej analizowanym parametrem w badaniach dotyczących krótkoterminowej skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego jest odpowiedź terapeutyczna (ang. *response*) definiowana jako redukcja objawów depresyjnych o co najmniej 50% w stosunku do stanu wyjściowego².

Problematyka medyczna nieskutecznie leczonej depresji

W najgorszym przypadku depresja może prowadzić nawet do zgonu, gdyż wiąże się ona z istotnym podwyższeniem ryzyka samobójstwa w porównaniu z populacją ogólną. Raport OECD z 2014 roku sytuuje Polskę na siódmym miejscu wśród krajów o największym wzroście liczby samobójstw. Zgodnie z danymi Komendy Głównej Policji w ostatniej dekadzie (2008–2018) w Polsce samobójstwo popełniło łącznie 54 268 osób. Należy jednak podkreślić, że w naszym kraju nie istnieje centralny rejestr, gdzie zgłaszane byłyby wszystkie próby samobójcze, dlatego dane policji dotyczące prób samobójczych, które nie zakończyły się zgonem, mogą być dość znacznie zaniżone. Szacuje się bowiem, że podejmowanych prób samobójczych jest około 10-krotnie więcej niż samobójstw. W 2015 roku samobójstwa stanowiły przyczynę niemal 1,5% wszystkich zgonów na świecie, co oznacza, że jest to jedna z 20 najczęstszych przyczyn zgonów. Ryzyko samobójstwa występuje w każdym wieku i według danych WHO z 2015 roku była to druga najczęstsza przyczyna zgonów wśród osób w wieku 15–29 lat. Do głównych przyczyn zachowań samobójczych zalicza się zaburzenia psychiczne, w tym nieleczoną lub źle leczoną depresję. Ryzyko popełnienia samobójstwa szacowane na podstawie kryteriów MINI u europejskich pacjentów jest większe w przypadku depresji odpornej na leczenie (68,5% vs. 49%). Zaburzenia depresyjne należą również do głównych przyczyn utraconych lat życia z powodu niepełnosprawności zdrowotnej (YLD, ang. *Years Lost due to Disability*) – szacunki mówią o 76,4 miliona utraconych lat, co stanowi aż 10,3% całkowitego obciążenia chorobami na świecie. Depresja ma istotny wpływ na status zatrudnienia, sukces finansowy, a także na relacje interpersonalne, ponieważ z wszystkich chorób w Polsce to właśnie depresja jest przyczyną największej liczby dni nieobecności w pracy. W Europie nawet 50% długoterminowych zwolnień lekarskich jest spowodowanych depresją lub zaburzeniami lękowymi. Zaburzenia te wiążą się również z częstszym występowaniem chorób współistniejących, co ma ogromny wpływ na ilość udzielanych świadczeń zdrowotnych oraz jakość życia chorych. Zaburzenia depresyjne skracają przewidywany czas przeżycia nawet o 10 lat².

Problematyka ekonomiczna nieskutecznie leczonej depresji

Zaburzenia psychiczne prowadzą do zmniejszenia wydajności pracy oraz wzrostu kosztów opieki zdrowotnej i społecznej. W Unii Europejskiej szacowane koszty związane z depresją w 2010 roku wynosiły 92 miliardy EUR.

¹⁰ Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M; STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice.

Pacjenci, u których nie występuje odpowiedź na standardowe leczenie przeciwdepresyjne, kosztują dwa razy więcej niż pacjenci, u których uzyskano taką odpowiedź.

Całkowite koszty pośrednie i bezpośrednie przeznaczone na pacjenta z lekooporną depresją wynoszą 20 120 dolarów amerykańskich, w porównaniu z 10 592 dolarami wydanymi na chorego odpowiadającego na leczenie. W Polsce w 2017 roku koszty poniesione przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych w wyniku absencji chorobowej z powodu zaburzeń depresyjnych wyniosły łącznie 567,6 miliona złotych. W tym samym roku na renty z tytułu niezdolności do pracy i renty socjalne z powodu depresji wydano odpowiednio 279 milionów złotych i 12,8 miliona złotych. Od 2008 do 2018 roku koszty poniesione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w Polsce na leczenie zaburzeń depresyjnych systematycznie wzrastały i łącznie wyniosły ponad 23 miliardy złotych (23 767 691 223,93 PLN). W 2018 roku koszty leczenia szpitalnego, zarówno w oddziałach stacjonarnych, jak i dziennych, lecznictwa ambulatoryjnego oraz leczenia środowiskowego pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi wyniosły ponad 2,5 miliarda złotych. W 2013 roku na leczenie pacjentów z depresją w lecznictwie szpitalnym oraz w opiece specjalistycznej Narodowy Fundusz Zdrowia wydał 167 milionów złotych².

4.1.1. Epidemiologia

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. Obecnie szacuje się, że na depresję w Polsce cierpi około półtora miliona osób. W 2016 roku w naszym kraju sprzedano około 20 milionów opakowań leków przeciwdepresyjnych. Ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego w ciągu całego życia wynosi od 14 do 18%. Depresja dotyczy około 5 – 17% populacji. Depresja może wystąpić w każdym wieku. Objawy depresji pojawiają się najczęściej po raz pierwszy w późnym okresie młodzieńczym do wieku około 25 lat. Szczyt zachorowalności przypada na starszy wiek dorosły (55–74 lata). Według badań epidemiologicznych zaburzenia depresyjne występują częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 5,1 i 3,6%). 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 diagnozowane².

4.1.2 Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS, *ang. transcranial magnetic stimulation*) polega na oddziaływaniu na neurony silnym polem magnetycznym (o lokalnym natężeniu sięgającym nawet 3 tesli), generowanym przez przyłożoną do głowy cewkę. Głębokość oddziaływania jest ograniczona (do 4 cm), w związku z czym możliwa jest stymulacja przede wszystkim kory mózgowej. Pole magnetyczne wywołuje zmiany pola elektrycznego w mózgowiu, co znacząco wpływa na polaryzację i pobudliwość neuronów. W związku z tym metodę tę można wykorzystywać przede wszystkim w zaburzeniach, w których opisywana jest dysfunkcja w zakresie pobudliwości komórek. W badaniach wykazano, że oddziaływanie impulsami o niskiej częstotliwości (1-5 Hz) działa na neurony hamująco, natomiast wysoka częstotliwość (≥ 5 Hz) pobudza neurony. Dokładny mechanizm działania stymulacji magnetycznej na neurony jest stale badany, niemniej jednak obecnie uważa się, że zmiany zachodzą na poziomie pojedynczych neuronów, jak również w obrębie całej sieci neuronalnej. Ponadto obserwuje się efekty występujące bezpośrednio po stymulacji, jak również odroczone w czasie.

Siła stosowanego w terapii impulsu jest zależna od osobniczego progu pobudliwości. Z kolei miejsce przyłożenia głowicy jest określone prostymi metodami antropometrycznymi bądź przy zastosowaniu nowoczesnych technik neuronawigacji w oparciu o obraz mózgowia uzyskany w rezonansie magnetycznym. W celach terapeutycznych TMS stosowana jest w postaci serii bodźców (rTMS, *ang. repetitive transcranial magnetic stimulation*) emitowanych z wysoką lub niską częstotliwością (odpowiednio *ang. high frequency* lub *ang. low frequency* – HF- rTMS i LF-rTMS) oraz w postaci salw bodźców (TBS, *ang. theta burst stimulation*), które mają odmienne działanie na tkankę nerwową w mózgu.

Tabela 1. Opis wnioskowanych protokołów stosowanych w depresji odpornej na leczenie z użyciem:

Parametry	10 Hz rTMS (ang. repetitive transcranial magnetic stimulation) (Standardowa rTMS)	iTBS (ang. intermittent theta burst stimulation)	10 Hz rTMS (ang. repetitive transcranial magnetic stimulation) (19-min rTMS)
Okolica	L- DLPFC	L- DLPFC	L- DLPFC
RMT	120%	120%	120%
Rodzaj impulsów	serie pulsów	salwy tripletów	serie pulsów
Częstotliwość	10 Hz	50 Hz	10 Hz
Czas trwania serii impulsów	4 s	2 s	4 s
Czas przerwy między seriami	26 s	8 s	11 s
Liczba bodźców na sesję	3000 pulsów/sesja	600 pulsów/sesja	3000 pulsów/sesja
Czas trwania	37,5min	3 min 9s	18,75min
Liczba sesji	20 sesji	20 sesji	20 sesji

Wykaz skrótów:

RMT spoczynkowy próg motoryczny (ang. *resting motor threshold*)

Wskazania do zastosowania:

1. Leczenie epizodu depresyjnego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ICD10 F32.1, F32.2), opornego na leczenie,
2. Leczenie epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ICD10 F33.1, F33.2) opornego na leczenie.

Przeciwwskazania:

A) przeciwwskazania bezwzględne:

- Bezwzględnym przeciwwskazaniem do TMS jest obecność elektronicznych urządzeń medycznych znajdujących się w odległości mniejszej niż 10 cm od cewki stymulującej, o których wiadomo, że mogą zostać uszkodzone przez pole magnetyczne. Dotyczy to m.in. implantów ślimakowych lub wszczepionych uprzednio stymulatorów DBS.

B) przeciwwskazania względne:

- Padaczka w wywiadzie (wg dostępnych danych ryzyko wystąpienia napadu u osób z padaczką w wywiadzie waha się między mniej niż 2 a 3%),
- Ciąża (odległość dzieląca zarodek lub płód od cewki stymulującej korę mózgu wynosi zazwyczaj nie mniej niż 60 cm. Taka odległość zapewnia, że pole magnetyczne docierające do płodu jest zbyt słabe, aby nieść jakiegokolwiek ryzyko).
- Pourazowe i pooperacyjne zmiany w obrębie mózgu, a także blizny poudarowe, zmiany strukturalne powstałe na skutek infekcji – jako potencjalne źródła padaczkorodne.
- Zaburzenia psychiczne lub tryb życia powodujące nadużywanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych, nieregularne przyjmowanie leków, okresy deprivacji snu, jako potencjalne czynniki obniżenia progu drgawkowego
- Infekcje, dyselektrolicemie inne stany internistyczne obniżające próg drgawkowy
- Przyjmowanie leków obniżających próg drgawkowy
- Obecność ciał metalicznych w obrębie głowy (z wyjątkiem materiałów dentystycznych)

4.1.3 Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania Opracowania analitycznego otrzymano opinie od 9 ekspertów klinicznych. Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi

przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W ramach konsultacji eksperckich zasięgnięto opinii:

- prof. dr hab. n. med. Piotr Gałecki – Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii (Ekspert 1)
- lek. med. Ewa Bartecka-Piłasiewicz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa dolnośląskiego (Ekspert 2)
- prof. dr hab. n. med. Jolanta Kucharska-Mazur – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa zachodnio-pomorskiego (Ekspert 3)
- dr hab. n. med. Beata Galińska-Skok – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa podlaskiego (Ekspert 4)
- prof. dr hab. n. med. Agata Szulc – Prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (Ekspert 5)
- dr hab. n. med. Adam Wysokiński – Ordynator Oddziału Dziennego Zaburzeń Psychotycznych, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, SPZOZ Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (Ekspert 6)
- dr n. med. Anna Poleszczyk – Poradnia Zdrowia Psychicznego, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (Ekspert 7)
- prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Kucia – Kierownik Katedry i Kliniki Psychiatrii i Psychoterapii WNMK Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Ekspert 8)
- dr Wojciech Korzeniowski – Kierownik Pracowni Neurostymulacji TMS Szpital Kliniczny im. dr. J. Babińskiego w Krakowie. (Ekspert 9)

Opinia ekspercka miała na celu określenie stanowiska w następujących kwestiach:

- wskazanie priorytetów zdrowotnych związanych z zastosowaniem wnioskowanej technologii medycznej (TMS – protokoły rTMS, iTBS),
- określenie skutków następstw choroby lub stanu zdrowotnego,
- istotność wnioskowanej technologii,
- wskazanie w jakich krajach na świecie wnioskowana technologia medyczna jest finansowana ze środków publicznych i na jakich zasadach,
- określenie czy wnioskowana technologia powinna/nie powinna być finansowana ze środków publicznych w Polsce oraz sformułowanie własnego stanowiska w powyższej kwestii,
- wskazanie stanów klinicznych, w których wnioskowana interwencja mogłaby być zastosowana,
- oszacowanie docelowej populacji pacjentów w Polsce,
- określenie przeciwwskazań do stosowania wnioskowanej technologii medycznej,
- wskazanie alternatywnych technologii, aktualnie stosowanych w Polsce w ww. wskazaniu oraz odsetka pacjentów je stosujących,
- wskazanie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem metody przezczaszkowej stymulacji magnetycznej,
- warunki formalne oraz organizacyjne jakie trzeba spełnić, aby procedura była możliwa do wykonania oraz bezpieczna dla pacjenta,
- oszacowanie kosztu wnioskowanego świadczenia.

W związku z rozszerzeniem zlecenia MZ, w dn. 25.10.2022 r. zwrócono się z prośbą o uzupełnienie stanowiska eksperckiego o opinię w kwestii dodatkowo wnioskowanego protokołu TMS do wszystkich 9 ekspertów.

Otrzymano odpowiedzi od 6 ekspertów: prof. dr hab. n. med. Piotra Galeckiego, prof. Dr hab. n. med. Jolanty Kucharskiej-Mazur, dr hab. n. med. Beaty Galińskiej-Skok, dr n. med. Anny Poleszczyk, prof. Dr hab. n. med. I n. o zdr. Krzysztofa Kuci oraz dr Wojciecha Korzeniowskiego.

W ramach dodatkowych konsultacji eksperckich, poproszono o opinię uzupełniającą w kwestii:

- własnego stanowiska w kwestii zasadności finansowania dodatkowego protokołu TMS: 10 Hz rTMS w okolicy L-DLPFC -120% RMT, częstotliwość 10 Hz, 4 s on, 11 s off; 3000 pulsów/sesja, (całkowity czas trwania 19 min); 20 sesji (protokół dash)
- szacowanego kosztu wnioskowanego świadczenia, jeśli to możliwe z uwzględnieniem poszczególnych kategorii kosztów.

Pełna treść opinii znajduje się w rozdziale 10.1. W Tabeli 56. przedstawiono podsumowanie opinii ekspertów.

Wszyscy Eksperci (9) są zgodni co do potrzeby finansowania rTMS (protokół standardowy) ze środków publicznych, zgadzając się w większości ze wnioskowanymi wskazaniami, opisanymi w Karcie Problemu Zdrowotnego.

Eksperci (6), którzy wydali opinię odnośnie dodatkowego protokołu rTMS typu „Dash” uważają za zasadne finansowanie go ze środków publicznych, ponieważ jego skuteczność jest porównywalna do rTMS standardowego a czas samego zabiegu znacznie skrócony. Ma to wpływ nie tylko na spadek kosztów, ale przed wszystkim na krótszy czas dyskomfortu pacjenta podczas zabiegu. Tabela 54

1 Ekspert nie zaleca refundacji protokołu iTBS powołując się na wątpliwe i niejednoznaczne dowody skuteczności oraz rozbieżne opinie.

8 Ekspertów wskazuje, że TMS jest terapią ratującą życie i prowadzącą do poprawy zdrowia pacjentów. (Tabela 42). Głównymi argumentami przemawiającymi za finansowaniem technologii jest – wg ekspertów – bezpieczeństwo, skuteczność w leczeniu depresji lekoopornej oraz łatwość stosowania. W porównaniu do aktualnie stosowanej terapii elektrowstrząsami, TMS jest metodą nieinwazyjną oraz lepiej tolerowaną przez pacjentów. Dodatkowo zabieg wykorzystujący elektrowstrząsy jest bardziej kosztowny (odbywa się w znieczuleniu ogólnym, co wymaga obecności anestezjologa oraz pielęgniarki anestezjologicznej). Inne technologie alternatywne wskazane przez Ekspertów to esketamina, stymulacja nerwu błędnego, głęboka stymulacja mózgu, psychoterapia oraz terapia skojarzona przy czym najczęściej rekomendowaną i najskuteczniejszą terapią są elektrowstrząsy. (Tabela 49)

Przeciwskazaniem bezwzględnym najczęściej wymienianym przez Ekspertów jest obecność ferromagnetycznego ciała metalicznego w obrębie głowy i szyi (w tym implantu ślimakowego), który mógłby oddziaływać z indukowanym polem magnetycznym. Według Ekspertów przeciwskazaniem względnymi są napady drgawkowe lub padaczka w wywiadzie, przyjmowanie leków obniżających próg drgawkowy, zaburzenia psychiczne lub tryb życia powodujący nadużywanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych, nieregularne przyjmowanie leków, okresy deprywacji snu (jako potencjalne czynniki obniżenia progu drgawkowego), obecność stymulatora serca oraz ciąża (1 Ekspert wskazuje, że w ostatnim czasie przybywa doniesień wskazujących na prawdopodobny bezpieczny profil dla kobiety ciężarnej i płodu). (Tabela 48)

Eksperci uważają, że metoda terapii TMS jest w większości przypadków bardzo dobrze tolerowana. Działania niepożądane są takie same dla wszystkich trzech protokołów. Najczęściej odnotowuje się: dyskomfort/ból w miejscu stymulacji, przemijający ból głowy, następnie bardzo rzadko omdlenie na tle emocjonalnym. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest wystąpienie napadu padaczkowego. (Tabela 50).

Powołując się na literaturę¹¹, 4 Ekspertów wskazuje, że 30% spośród wszystkich chorych na depresję stanowią pacjenci z depresją lekooporną. Populacja docelowa oszacowana przez Ekspertów (6 z 9), w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją mieści się w przedziale od 10% do nawet 80 %, co przekłada się na zakres od 1640 do 200 tys. pacjentów. Rozbieżność ta wynika z różnych wskazań ekspertów dotyczących ogólnej liczby chorych na depresję w Polsce. (Tabela 47)

Wszyscy Eksperci, którzy wydali opinię dotyczącą wnioskowanej technologii zgadzają się z warunkami organizacyjnymi niezbędnymi do przeprowadzenia świadczenia zaproponowanego w Karcie Problemu

¹¹ <https://www.ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja>

Zdrowotnego. Według KPZ miejszem udzielania świadczenia powinna być **odrębna komórka organizacyjna w formie Pracowni TMS w ramach Poradni Zdrowia Psychicznego, Centrów Zdrowia Psychicznego, Specjalistycznych i klinicznych szpitali psychiatrycznych, Oddziałów Psychiatrycznych w szpitalach wielospecjalistycznych.** (Tabela 51)

Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną powinno obejmować aparat (stymulator) do TMS, cewkę terapeutyczną (np. ósemkowa), cewkę do wyznaczania progu motorycznego, ramię lub inny system do unieruchamiania cewki w trakcie stymulacji, moduł do wyznaczania progu motorycznego (MEP lub EMG), elektrody jednorazowe do badania MEP, zatyczki do uszu, czepki materiałowe do wyznaczania miejsca (obszaru) stymulacji. Personel niezbędny do przeprowadzenia zabiegu to **lekarz specjalista psychiatra** lub lekarz, posiadający ukończone szkolenie w zakresie leczenia przeczaskową stymulacją magnetyczną chorych z zaburzeniami psychicznymi (TMS) (kwalifikacja pacjenta), osoba **posiadająca ukończone szkolenie w zakresie leczenia przeczaskową stymulacją magnetyczną chorych z zaburzeniami psychicznymi** (TMS) (wykonywanie zabiegu TMS) oraz **lekarz specjalista neurolog** lub lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie neurologii (II etap kwalifikacji – wykluczenie neurologicznych przeciwwskazań, zlecenie wybranych badań dodatkowych – MRI, EEG lub inne). (Tabela 51)

Według szacunku Ekspertów koszt jednego zabiegu rTMS wynosi ok. **250-475 zł, natomiast iTBS ok. 200-250 zł.** (Tabela 52)

Koszt jednego zabiegu protokołem „Dash” został oszacowany na ok. **200-350 zł.** (Tabela 55)

4.1.4 Warunki realizacji świadczenia wg Karty Problemu Zdrowotnego

Miejsce i warunki wykonywania świadczenia:

- 1) Odrębne komórki organizacyjne w formie Pracowni rTMS w ramach:
 - Poradni Zdrowia Psychicznego,
 - Centrów Zdrowia Psychicznego,
 - Specjalistycznych i klinicznych szpitali psychiatrycznych,
 - Oddziałów Psychiatrycznych w szpitalach wielospecjalistycznych

W Pracowni rTMS zapewnienie pomieszczenia do wykonywania zabiegu TMS spełniającego wymogi zaopatrzenia w odpowiednią aparaturę do TMS, zgodną z wymogami BHP oraz z dostępem do ewentualnej opieki w razie wystąpienia działań niepożądanych/powikłań.

Kwalifikacje personelu:

- 1) Lekarz specjalista psychiatra lub lekarz, posiadający ukończone szkolenie w zakresie leczenia przeczaskową stymulacją magnetyczną chorych z zaburzeniami psychicznymi (TMS) jako osoba:
 - kwalifikująca do leczenia metodą TMS,
 - ustalająca plan leczenia i dobór protokołu stymulacji,
 - nadzorująca pracę personelu pomocniczego pracującego w Pracowni TMS bezpośrednio lub w formie gotowości do interwencji na wezwanie technika wykonującego zabieg,
 - decydująca o ewentualnym przerwaniu leczenia w razie wystąpienia działań niepożądanych lub braku postępów w leczeniu,
 - wykonywanie samodzielnie lub z asystą pomiaru progu motorycznego (MT) przed pierwszym zabiegiem TMS oraz ewentualnie okresowo w trakcie leczenia (np. co 5 lub 10 zabiegów),
 - ewentualnie również wykonująca samodzielnie lub z asystą pozostałe zabiegi TMS;
- 2) Osoba posiadająca ukończone szkolenie w zakresie leczenia przeczaskową stymulacją magnetyczną chorych z zaburzeniami psychicznymi (TMS) jako osoba:
 - wykonująca samodzielnie zabiegi TMS zgodnie z ustalonym wcześniej planem leczenia i protokołem stymulacji,

- nadzorująca stan pacjenta w trakcie wykonywanego zabiegu,
 - prowadząca dokumentację pacjenta dotyczącą wykonywanych zabiegów, zastosowanych w ich trakcie parametrów stymulacji oraz ewentualnych powikłań lub działań niepożądanych zaobserwowanych u pacjenta;
- 3) Lekarz specjalista neurolog lub lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie neurologii jako osoba:
- wykonująca drugi etap kwalifikacji - wykluczenie neurologicznych przeciwwskazań do leczenia metodą TMS,
 - kierująca na wybrane badania dodatkowe (MRI, EEG lub inne) umożliwiające wykluczenie w/w przeciwwskazań.

Organizacja udzielania świadczeń:

- 1) W pierwszej kolejności pacjent zostaje zakwalifikowany do leczenia przez lekarza o odpowiednich kwalifikacjach. W trakcie kwalifikacji zostaje wykonana:
- kliniczno-psychiatryczna ocena stanu psychicznego,
 - zebranie wywiadu od pacjenta,
 - przeanalizowanie dokumentacji z dotychczasowego leczenia pacjenta,
 - przeanalizowanie wyników badań dodatkowych wykonanych przez pacjenta,
 - postawienie diagnozy - ocena wskazań,
 - ocena ewentualnych przeciwwskazań.
- Warto aby w dokumentach pacjent posiadał informację od lekarza prowadzącego o dotychczasowych rozpoznaniach i stosowanym w przeszłości i aktualnie leczeniu. W trakcie kwalifikacji wskazane jest przeanalizowanie wykonanych uprzednio przez pacjenta badań dodatkowych i psychologicznych. Na podstawie własnej oceny oraz wymienionych powyżej informacji, lekarz kwalifikujący do leczenia ocenia wskazania do leczenia (stawia diagnozę) (jeśli zebrane informacje na to pozwalają) oraz dokonuje bilansu: oczekiwanego efektu terapeutycznego oraz ewentualnych przeciwwskazań względnych i ryzyka narażenia pacjenta na działania niepożądane.
- 2) Skierowanie pacjenta do neurologa celem wykluczenia neurologicznych przeciwwskazań do zastosowania leczenia metodą TMS.
- 3) Wskazane jest aby proces kwalifikacji pacjenta do leczenia nie odbywał się wcześniej niż 30 dni przed planowanym rozpoczęciem terapii. W dniu rozpoczęcia terapii należy niezależnie od czasu, który upłynął od dnia kwalifikacji uzupełnić informacje o wydarzenia i zmiany w stanie pacjenta mogące wpływać na bezpieczeństwo rozpoczęcia leczenia (np. urazy głowy, napad padaczkowy, utraty przytomności, używanie alkoholu, znacznych ilości kofeiny w dniu zabiegu lub znaczne skrócenie snu w ostatniej dobie przed zabiegiem).
- 4) W trakcie procesu kwalifikacji wyznaczony zostaje pacjentowi termin rozpoczęcia terapii.
- 5) W razie szpitalnego (nie ambulatoryjnego) wykonywania leczenia pacjent zgłasza się na leczenie w wyznaczonym dniu ze skierowaniem do szpitala wystawionym przez prowadzącego lekarza psychiatrę.
- 6) W dniu rozpoczęcia leczenia metodą TMS, przed wykonaniem pierwszego zabiegu, poza opisanym powyżej w pkt. 2 uzupełnieniem informacji o stanie pacjenta, wykonane zostają:
- dobranie pacjentowi czepka w odpowiednim rozmiarze,
 - dokonanie pomiarów antropometrycznych głowy pacjenta (nasion-inion, tragus-tragus, obwód głowy, punktu "vertex"),
 - wyznaczenie punktu "Hot Spot" (miejsca o najniższych uzyskiwanych wartościach MT) i zaznaczenie tego punktu na czepku,
 - pomiar progu motorycznego MT, jako wartość amplitudy bodźca danego stymulatora w procentach, w punkcie "Hot Spot",

- wyznaczenie docelowego punktu stymulacji (w obszarze DLPFC - grzbietowo bocznej kory przedczołowej) metodami jak opisano w dziale "opis szczegółowy interwencji z użyciem TMS" i zaznaczenie tego punktu na czepku,
 - zaprogramowanie zaplanowanego u pacjenta protokołu w stymulatorze,
 - unieruchomienie głowy pacjenta i cewki umiejscowionej nad wyznaczonym obszarem stymulacji,
 - uruchomienie protokołu stymulacji i wykonanie pierwszego zabiegu.
- 7) Powtarzanie zabiegów zgodnie z ustalonym planem leczenia (20 zabiegów od poniedziałku do piątku z przerwą weekendową) w ciągu 4 tygodni leczenia w trybie hospitalizacji pacjenta lub zabiegów wykonywanych ambulatoryjnie.
 - 8) Monitorowanie stanu pacjenta w toku leczenia i zbieranie informacji o ewentualnych działaniach niepożądanych występujących w trakcie lub pomiędzy zabiegami.
 - 9) Okresowe wykonywanie ewaluacji stanu pacjenta (przez lekarza lub psychologa i wykonywanych przez niego badań psychologicznych).
 - 10) Po zakończonym leczeniu do rozważenia zastosowanie leczenia podtrzymującego lub przypominającego (np. po okresie 6 miesięcy od zakończenia terapii).

Sprzęt i aparatura medyczna:

- aparat (stymulator) do rTMS,
- cewka terapeutyczna (np. ósemkowa),
- cewka do wyznaczania progu motorycznego (MT),
- ramię lub inny system do unieruchamiania cewki w trakcie stymulacji,
- moduł do wyznaczania progu motorycznego (MEP lub EMG),
- elektrody jednorazowe do badania MEP,
- zatyczki do uszu,
- czepki materiałowe do wyznaczania miejsca (obszaru) stymulacji.

Zalecane jest używanie stymulatorów magnetycznych i cewek opatrzonych symbolem CE oraz zgłoszonych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Większość obecnych na polskim rynku zestawów spełnia powyższe warunki. Sprzęt stosowany do terapii rTMS powinien posiadać wymaganą dokumentację i techniczne certyfikaty bezpieczeństwa oraz przechodzić okresowe badanie techniczne zgodnie z zaleceniami producenta.

Pozostałe wymagania:

- Zapewnienie pacjentom leczonym w danej Pracowni rTMS dostępu do podstawowych badań z zakresu diagnostyki laboratoryjnej, obrazowej i elektrofizjologicznej.

4.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 21-22 września 2022 r. przeprowadzono przegląd baz informacji medycznych (PubMed, Embase, Cochrane) oraz stron internetowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (<https://psychiatria.org.pl/>, <http://www.psychiatriapolska.pl/>),
- Danish Psychiatric Society (<https://www.dpsnet.dk/>),
- French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (<https://www.afpbn.org/>),
- British Association for Psychopharmacology (<https://www.bap.org.uk/>),
- World Federation of Societies of Biological Psychiatry (<https://www.wfsbp.org/>),

- American Psychiatric Association (<https://www.psychiatry.org/>)
- oraz innych organizacji:
 - o <https://www.healthquality.va.gov/>,
 - o <https://fondation-fondamental.org>,
 - o <https://nndc.org/>,
 - o <https://www.canmat.org/>,
 - o <https://www.nice.org.uk/>.

W celu odnalezienia aktualnych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania metody powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS, ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*) wysoką częstotliwością nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (L-DLPFC, ang. *left dorsolateral prefrontal cortex*) oraz w postaci przerywanych salw bodźców (iTBS, ang. *intermittent theta burst stimulation*) nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (L-DLPFC) w depresji opornej na leczenie.

Podczas wyszukiwania użyto min. następujących słów kluczowych: *transcranial magnetic stimulation, TMS, repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS, intermittent theta burst stimulation, iTBS, theta burst stimulation, TBS, treatment-resistant depression, TRD, dorsolateral prefrontal cortex - DLPFC*

Do niniejszego opracowania włączono 10 rekomendacji zagranicznych i międzynarodowych opublikowanych w latach 2010–2022: APA 2010, BAP 2015, CANMAT 2016, FABPN 2019, NICE 2015, WFSBP 2015, VA/DoD 2022, DTTD 2022, CR 2018, EBG 2020 oraz 2 rekomendacje krajowe: PTP 2021, KK 2021.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie najważniejszych informacji odnoszących się do problemu zdrowotnego.

Tabela 2. Szczegółowe zestawienie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących rTMS

Rekomendacje / wytyczne	Wytyczne kliniczne w zakresie stosowania rTMS oraz iTBS w przypadku depresji odpornej na leczenie												
<p>PTP 2021</p> <p>Polskie Towarzystwo Psychiatryczne</p> <p>Polska</p> <p><u>Metodyka</u>: konsensus grupy ekspertów</p> <p><u>Źródła finansowania</u>: brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stymulacja TMS, jako jeden z rodzajów interwencji terapeutycznej, została jedynie wymieniona/uwzględniona w algorytmie leczenia depresji lekoopornej bez szczegółowego rozwinięcia jej zastosowania w leczeniu zaburzeń depresyjnych. 												
<p>KK 2021</p> <p>Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii</p> <p>Polska</p> <p><u>Metodologia</u>: brak opisu metodologii</p> <p><u>Źródła finansowania</u>: brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku depresji odpornej na leczenie należy rozważyć zastosowanie terapii nefarmakologicznych. W terapii depresji odpornej na leczenie farmakologiczne zastosowanie znajduje m.in. przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS, ang. <i>transcranial magnetic stimulation</i>); Wiele randomizowanych kontrolowanych badań potwierdziło bezpieczeństwo i skuteczność terapii przeciwdepresyjnej rTMS. Wskazane są dalsze badania w celu określenia optymalnych parametrów leczenia i algorytmów do wdrożenia rTMS na różnych etapach leczenia przeciwdepresyjnego i zapobiegania nawrotom; Większość metod nefarmakologicznego leczenia depresji (poza terapią elektrowstrząsową) nie jest ogólnodostępna w Polsce. Nie znajdują się one także w koszyku świadczeń gwarantowanych Ministerstwa Zdrowia. Są to jednak metody uznane i rekomendowane przez towarzystwa naukowe, a w Polsce istnieją ośrodki wykonujące owe procedury. 												
<p>VA/DoD 2022</p> <p>Department of Veterans Affairs (VA), Department of Defense (DoD);</p> <p>Stany Zjednoczone</p> <p><u>Metodologia</u>: przegląd systematyczny dowodów naukowych, konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródła finansowania</u>: VA Evidence Based Practice, Office of Quality and Patient Safety</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów, którzy wykazali częściową odpowiedź lub brak odpowiedzi na 2 lub więcej linii leczenia farmakologicznego sugeruje się zastosowanie rTMS: <ul style="list-style-type: none"> siła rekomendacji: słaba na korzyść, ocena jakości dowodów naukowych: sprawdzone w przeglądzie systematycznym, zmienione; Nie ma wystarczających dowodów naukowych wskazujących na zasadność zalecenia lub jego niezasadność w odniesieniu do stymulacji TBS w leczeniu ciężkich zaburzeń depresyjnych: <ul style="list-style-type: none"> siła rekomendacji: ani za ani przeciw, ocena jakości dowodów naukowych: sprawdzone w przeglądzie systematycznym, rekomendacja świeżo dodana; <p>Skala oceny siły rekomendacji i jakości dowodów naukowych:</p> <table border="1" data-bbox="577 1166 1469 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="577 1166 815 1201">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="815 1166 1469 1201">Interpretacja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="577 1201 815 1236">Silne na korzyść</td> <td data-bbox="815 1201 1469 1236">Rekomendujemy stosować</td> </tr> <tr> <td data-bbox="577 1236 815 1272">Słabe na korzyść</td> <td data-bbox="815 1236 1469 1272">Sugerujemy stosować</td> </tr> <tr> <td data-bbox="577 1272 815 1323">Ani za ani przeciw</td> <td data-bbox="815 1272 1469 1323">Brak wystarczających dowodów, aby rekomendować za lub przeciw stosowaniu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="577 1323 815 1358">Słabe na niekorzyść</td> <td data-bbox="815 1323 1469 1358">Sugerujemy nie stosować</td> </tr> <tr> <td data-bbox="577 1358 815 1391">Silne na niekorzyść</td> <td data-bbox="815 1358 1469 1391">Odradzamy stosować</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Interpretacja	Silne na korzyść	Rekomendujemy stosować	Słabe na korzyść	Sugerujemy stosować	Ani za ani przeciw	Brak wystarczających dowodów, aby rekomendować za lub przeciw stosowaniu	Słabe na niekorzyść	Sugerujemy nie stosować	Silne na niekorzyść	Odradzamy stosować
Siła rekomendacji	Interpretacja												
Silne na korzyść	Rekomendujemy stosować												
Słabe na korzyść	Sugerujemy stosować												
Ani za ani przeciw	Brak wystarczających dowodów, aby rekomendować za lub przeciw stosowaniu												
Słabe na niekorzyść	Sugerujemy nie stosować												
Silne na niekorzyść	Odradzamy stosować												

Rekomendacje / wytyczne	Wytyczne kliniczne w zakresie stosowania rTMS oraz iTBS w przypadku depresji opornej na leczenie																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="562 240 817 300">Ocena jakości dowodów naukowych</th> <th data-bbox="817 240 1010 300">Kategoria rekomendacji</th> <th data-bbox="1010 240 1473 300">Interpretacja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="562 300 817 576" rowspan="5">Sprawdzone (<i>reviewed</i>) w przeglądzie systematycznym</td> <td data-bbox="817 300 1010 331">Świeżo dodana</td> <td data-bbox="1010 300 1473 331">Nowe zalecenie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="817 331 1010 384">Świeżo zastąpiona</td> <td data-bbox="1010 331 1473 384">Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione i poprawione</td> </tr> <tr> <td data-bbox="817 384 1010 459">Niezmieniona</td> <td data-bbox="1010 384 1473 459">Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione, ale niezmienione</td> </tr> <tr> <td data-bbox="817 459 1010 518">Zmieniona</td> <td data-bbox="1010 459 1473 518">Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione i zmienione</td> </tr> <tr> <td data-bbox="817 518 1010 576">Usunięta</td> <td data-bbox="1010 518 1473 576">Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało usunięte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="562 576 817 762" rowspan="3">Niesprawdzone (<i>not reviewed</i>) w przeglądzie systematycznym</td> <td data-bbox="817 576 1010 651">Niezmieniona</td> <td data-bbox="1010 576 1473 651">Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione, ale niezmienione</td> </tr> <tr> <td data-bbox="817 651 1010 710">Zmieniona</td> <td data-bbox="1010 651 1473 710">Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione i zmienione</td> </tr> <tr> <td data-bbox="817 710 1010 762">Usunięta</td> <td data-bbox="1010 710 1473 762">Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało usunięte</td> </tr> </tbody> </table>	Ocena jakości dowodów naukowych	Kategoria rekomendacji	Interpretacja	Sprawdzone (<i>reviewed</i>) w przeglądzie systematycznym	Świeżo dodana	Nowe zalecenie	Świeżo zastąpiona	Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione i poprawione	Niezmieniona	Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione, ale niezmienione	Zmieniona	Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione i zmienione	Usunięta	Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało usunięte	Niesprawdzone (<i>not reviewed</i>) w przeglądzie systematycznym	Niezmieniona	Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione, ale niezmienione	Zmieniona	Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione i zmienione	Usunięta	Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało usunięte		
Ocena jakości dowodów naukowych	Kategoria rekomendacji	Interpretacja																						
Sprawdzone (<i>reviewed</i>) w przeglądzie systematycznym	Świeżo dodana	Nowe zalecenie																						
	Świeżo zastąpiona	Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione i poprawione																						
	Niezmieniona	Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione, ale niezmienione																						
	Zmieniona	Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione i zmienione																						
	Usunięta	Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało usunięte																						
Niesprawdzone (<i>not reviewed</i>) w przeglądzie systematycznym	Niezmieniona	Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione, ale niezmienione																						
	Zmieniona	Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało przeniesione i zmienione																						
	Usunięta	Zalecenie z poprzednich wytycznych klinicznych zostało usunięte																						
<p>DTD 2022</p> <p>Capital Region Mental Health Centre; Danish Psychiatric Association</p> <p>Dania</p> <p><u>Metodologia:</u> przegląd systematyczny dowodów naukowych (przeglądy systematyczne/metaanalizy, badania RCT)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Danish Health Authority</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eksperti rekomendują rozważenie zastosowania jednostronnej rTMS wysokiej częstotliwości jako dodatku do zwykłego leczenia przeciwdepresyjnego u pacjentów z depresją oporną na leczenie; siła rekomendacji - słaba <p><u>Praktyczne rady dla klinicystów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie określono optymalnego czasu trwania rTMS dla pacjentów z depresją oporną na leczenie. We włączonych do analizy badaniach ocenianą metodę stosowano od 10 do 30 sesji trwających od 15–30 minut dziennie; • należy pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania rTMS takich, jak: rozrusznik serca, obecność metalowych urządzeń w ciele, organiczne zaburzenia mózgu, padaczka lub padaczka występująca w najbliższej rodzinie pacjenta; • ze względu na ryzyko wystąpienia drgawek konieczna jest obecność lekarza i zapewnienie dostępu do leków przeciwpadaczkowych w trakcie zabiegu rTMS; • zalecenie postępowania klinicznego zgodnie ze zaktualizowanymi międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi rTMS. 																							
<p>EBG 2020</p> <p>Aktualizacja zaleceń opublikowanych w 2014 r. opracowana przez Grupę Ekspertów Europejskich</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bihemisferyczna stymulacja DLPFC w połączeniu z prawostronną LF-rTMS (lub ciągłą stymulacją theta - cTBS) i lewostronną HF-rTMS (lub przerywaną stymulacją theta - iTBS) w leczeniu ciężkich zaburzeń depresyjnych osiągnęła rekomendację na poziomie B (prawdopodobna skuteczność); • Trudno oszacować kliniczną wartość jednostronnej stymulacji iTBS lewej kory DLPFC u pacjentów z depresją. Z jednej strony w dużym, randomizowanym badaniu typu non-inferiority¹² nie wykazano różnicy między lewostronnymi iTBS i HF-rTMS w depresji (stymulacja HF-rTMS lewej DLPFC osiągnęła w omawianych tu wytycznych rekomendację na poziomie A). Z drugiej strony protokoły stymulacji iTBS znacznie różniły się od siebie w poprzednich badaniach, zaś tylko w przypadku jednej grupy wykazano działanie przeciwdepresyjne lewostronnej stymulacji iTBS w próbach z kontrolą 																							

¹² Blumberger D.M. i in., Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, Volume 391, Issue 10131, 2018, Pages 1683-1692

Rekomendacje / wytyczne	Wytyczne kliniczne w zakresie stosowania rTMS oraz iTBS w przypadku depresji opornej na leczenie
<p><u>Metodologia</u>: przegląd dowodów naukowych (badania RCT, inne badania kontrolowane o niższej jakości metodologicznej, badania niekontrolowane lub serie przypadków), konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>	<p>pozorowaną. W związku z tym dowody na korzyść terapeutyczną protokołu stymulacji iTBS są nadal niewystarczające do sformułowania rekomendacji zgodnie z metodologią omawianych tu wytycznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ekspersi zastrzegają, że ich rekomendacje nie oznaczają, iż korzyści ze stosowania stymulacji rTMS osiągają poziom znaczenia klinicznego, a także że nie można aktualnie sformułować żadnych jednoznacznych rekomendacji na temat nowych protokołów stymulacji rTMS np. opartych na TBS lub tzw. przyśpieszonych protokołów stymulacji rTMS (<i>accelerated rTMS</i>); • Praktyka kliniczna pokazuje, że stymulacja rTMS może mieć większą szansę na korzyść terapeutyczną, gdy jest stosowana w roku rozpoczęcia trwającego epizodu depresyjnego u pacjentów w wieku poniżej 65 lat oraz w przypadkach, o których wiadomo, że mają ograniczony poziom oporności na leczenie (jedna lub dwie linie leczenia farmakologicznego zakończone niepowodzeniem z lub bez psychoterapii).
<p>FABPN 2019</p> <p>French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (FABPN) and FondaMental Foundation</p> <p>Francja</p> <p><u>Metodologia</u>: przegląd dowodów naukowych, konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wśród dostępnych i skutecznych technik stymulacji mózgu w leczeniu ciężkich zaburzeń depresyjnych eksperci za terapię z wyboru uznali m.in. rTMS w monoterapii lub w połączeniu z dotychczasowym leczeniem przeciwdepresyjnym; • rTMS nie jest uważana za metodę skuteczną w zapobieganiu nawrotom ciężkich zaburzeń depresyjnych i nie jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu w ich leczeniu niezależnie od stwierdzonego nasilenia i cech klinicznych ciężkiej depresji; • rTMS oraz inne techniki stymulacji mózgu powinny być zarezerwowane dla przypadków oporności na wcześniejsze leczenie depresji i zalecane w pierwszym rzędzie w czwartej linii leczenia (tj. po niepowodzeniu trzech wcześniejszych, stosowanych w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas linii leczenia antydepresyjnego).
<p>CR 2018</p> <p>National Network of Depression Centers (NNDC) rTMS Task Group; American Psychiatric Association Council on Research (APA CoR) Task Force on Novel Biomarkers and Treatments</p> <p>Stany Zjednoczone</p> <p><u>Metodologia</u>: przegląd dowodów naukowych, konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W opinii ekspertów stymulacja rTMS jest właściwą metodą terapii u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi nawet, jeśli pacjent jest oporny na leki lub wykazuje istotny klinicznie poziom współistniejącego lęku; • Wielkość efektu terapeutycznego stymulacji rTMS w monoterapii w protokołach zatwierdzonych przez FDA lokowała się w średnim zakresie, ale istnieje możliwość potencjalnej poprawy jej skuteczności dzięki optymalizacji parametrów rTMS, opracowaniu nowych cewek i paradygmatów terapii skojarzonej (np. połączona rTMS z psychoterapią i/lub farmakoterapią); • Stymulacja rTMS pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej, której predyktorem jest stopień oporności na leczenie, przypomina inne znane terapie przeciwdepresyjne - przy czym ogólna, większa oporność na leczenie generalnie powoduje słabszą odpowiedź ocenianej metody • Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej lub remisji za pomocą stymulacji rTMS konieczne jest kontynuowanie leczenia przeciwdepresyjnego w fazie podtrzymującej w celu przedłużenia poprawy stanu klinicznego pacjenta; • Klinicyści są zachęceni do wdrażania do praktyki klinicznej stymulacji rTMS w oparciu o dostępne zalecenia oparte na dowodach naukowych oraz do stosowania systematycznych pomiarów w celu udokumentowania bezpieczeństwa i skuteczności rTMS.
<p>CANMAT 2016</p> <p>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metoda rTMS jest rekomendowana (poziom rekomendacji 1) dla pacjentów, u których nie powiodło się leczenie co najmniej jednym lekiem przeciwdepresyjnym – skuteczność w fazie ostrej depresji (ang. acute efficacy): poziom dowodów: 1, skuteczność podtrzymania efektu terapii (ang. maintenance efficacy): poziom dowodów: 3, bezpieczeństwo i tolerancja leczenia – poziom dowodów 1; • Protokół stymulacji rTMS wysoką częstotliwością nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową – poziom dowodów: 1;

Rekomendacje / wytyczne	Wytyczne kliniczne w zakresie stosowania rTMS oraz iTBS w przypadku depresji opornej na leczenie									
<p>Kanada</p> <p><u>Metodologia:</u> przegląd dowodów naukowych, konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Protokół przerywanej stymulacji w postaci salw bodźców w drugiej linii (ang. intermittent theta burst stimulation – iTBS) wysoką częstotliwością nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową – poziom dowodów: 3; <p>Skala oceny siły rekomendacji i kategorii dowodów naukowych:</p> <table border="1" data-bbox="577 323 1518 703"> <thead> <tr> <th>Kategorie dowodów naukowych</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1: metaanaliza z wąskimi przedziałami ufności i/lub dwa lub więcej RCT z odpowiednią liczebnością próby, najlepiej kontrolowana placebo</td> </tr> <tr> <td>2: metaanaliza z szerokimi przedziałami ufności i/lub jednym lub więcej RCT z odpowiednią liczebnością próby</td> </tr> <tr> <td>3: małe próby RCT lub nierandomizowane, kontrolowane badania prospektywne lub serie przypadków lub wysokiej jakości badania retrospektywne</td> </tr> <tr> <td>4: opinia/konsensus ekspertów klinicznych</td> </tr> <tr> <th>Poziom rekomendacji</th> </tr> <tr> <td>1: poziom dowodów 1 lub 2</td> </tr> <tr> <td>2: poziom dowodów 3 lub wyższy</td> </tr> <tr> <td>3: poziom dowodów 4 lub wyższy</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie dowodów naukowych	1: metaanaliza z wąskimi przedziałami ufności i/lub dwa lub więcej RCT z odpowiednią liczebnością próby, najlepiej kontrolowana placebo	2: metaanaliza z szerokimi przedziałami ufności i/lub jednym lub więcej RCT z odpowiednią liczebnością próby	3: małe próby RCT lub nierandomizowane, kontrolowane badania prospektywne lub serie przypadków lub wysokiej jakości badania retrospektywne	4: opinia/konsensus ekspertów klinicznych	Poziom rekomendacji	1: poziom dowodów 1 lub 2	2: poziom dowodów 3 lub wyższy	3: poziom dowodów 4 lub wyższy
Kategorie dowodów naukowych										
1: metaanaliza z wąskimi przedziałami ufności i/lub dwa lub więcej RCT z odpowiednią liczebnością próby, najlepiej kontrolowana placebo										
2: metaanaliza z szerokimi przedziałami ufności i/lub jednym lub więcej RCT z odpowiednią liczebnością próby										
3: małe próby RCT lub nierandomizowane, kontrolowane badania prospektywne lub serie przypadków lub wysokiej jakości badania retrospektywne										
4: opinia/konsensus ekspertów klinicznych										
Poziom rekomendacji										
1: poziom dowodów 1 lub 2										
2: poziom dowodów 3 lub wyższy										
3: poziom dowodów 4 lub wyższy										
<p>BAP 2015 British Association for Psychopharmacology</p> <p>Wielka Brytania</p> <p><u>Metodologia:</u> przegląd dowodów naukowych, konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie metody rTMS nie jest zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku dużej depresji (<i>ang. major depression</i>) (poziom rekomendacji: D); • Można rozważyć zastosowanie metody rTMS w sytuacji, gdy inne sposoby leczenia nie są możliwe lub dostępne i gdy metoda rTMS może zostać przeprowadzona w doświadczonym ośrodku klinicznym (poziom rekomendacji: D); • Metoda rTMS powinna być powiązana z kontynuacją farmakoterapii celem zapobiegania nawrotom depresji (poziom rekomendacji: D); • Przy ograniczonych dowodach na skuteczność metody rTMS można rozważyć jej zastosowanie u osób bez odpowiedzi klinicznej na inne terapie i brakiem efektu terapeutycznego na początkowe strategie leczenia; jednakże dostępność metody rTMS jest ograniczona, a dowodów wspierających uzyskanie korzyści terapeutyczne w grupie pacjentów opornych na zastosowanie 3-4 leków przeciwdepresyjnych jest obecnie brak (poziom rekomendacji: D) <p>Skala oceny siły rekomendacji i kategorii dowodów naukowych:</p> <table border="1" data-bbox="577 1007 1518 1358"> <thead> <tr> <th>Kategorie dowodów naukowych</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I: dowody z metaanalizy randomizowanych kontrolowanych badań</td> </tr> <tr> <td>II: dowody z małych, randomizowanych badań z grupą kontrolną</td> </tr> <tr> <td>III: dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych</td> </tr> <tr> <td>IV: dowody z raportów/opinii i/lub doświadczenia ekspertów klinicznych</td> </tr> <tr> <th>Siła rekomendacji</th> </tr> <tr> <td>A: bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii I</td> </tr> <tr> <td>B: bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii II lub ekstrapolowanych zaleceń z dowodów kategorii I</td> </tr> <tr> <td>C: bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii III lub ekstrapolowanych zaleceń z dowodów kategorii I lub II</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie dowodów naukowych	I: dowody z metaanalizy randomizowanych kontrolowanych badań	II: dowody z małych, randomizowanych badań z grupą kontrolną	III: dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych	IV: dowody z raportów/opinii i/lub doświadczenia ekspertów klinicznych	Siła rekomendacji	A: bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii I	B: bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii II lub ekstrapolowanych zaleceń z dowodów kategorii I	C: bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii III lub ekstrapolowanych zaleceń z dowodów kategorii I lub II
Kategorie dowodów naukowych										
I: dowody z metaanalizy randomizowanych kontrolowanych badań										
II: dowody z małych, randomizowanych badań z grupą kontrolną										
III: dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych										
IV: dowody z raportów/opinii i/lub doświadczenia ekspertów klinicznych										
Siła rekomendacji										
A: bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii I										
B: bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii II lub ekstrapolowanych zaleceń z dowodów kategorii I										
C: bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii III lub ekstrapolowanych zaleceń z dowodów kategorii I lub II										

Rekomendacje / wytyczne	Wytyczne kliniczne w zakresie stosowania rTMS oraz iTBS w przypadku depresji opornej na leczenie	
	D: bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii IV lub ekstrapolowanych zaleceń z dowodów kategorii I, II lub III	
<p>NICE 2015</p> <p>National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>Wielka Brytania</p> <p><u>Metodologia:</u> przegląd dowodów naukowych,</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dostępne dowody dotyczące rTMS w leczeniu depresji nie dają podstaw do większych obaw w zakresie bezpieczeństwa. Dowody na skuteczność tej metody w krótkim okresie są wystarczające, chociaż uzyskiwana w badaniach odpowiedź kliniczna jest zmienna. W leczeniu depresji rTMS można stosować w normalnych warunkach nadzoru klinicznego; • Podczas procesu wyrażania zgody na zastosowanie rTMS klinicyści powinni w szczególności poinformować pacjentów o innych dostępnych opcjach leczenia i upewnić się, że pacjenci rozumieją możliwość, że procedura może nie przynieść im oczekiwanych korzyści. • NICE zachęca do publikacji dalszych dowodów dotyczących doboru pacjentów, szczegółów dotyczących dokładnego typu i reżimu ocenianego rodzaju stymulacji, stosowania leczenia podtrzymującego i wyników odległych. 	
<p>WFSBP 2015</p> <p>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</p> <p><u>Metodologia:</u> przegląd dowodów naukowych, konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dwa duże, wieloośrodkowe, RCT wykazały lepszą skuteczność antydepresyjną rTMS w porównaniu ze stymulacją pozorowaną, aczkolwiek liczebność grupy odpowiadającej na leczenie była stosunkowo niewielka; • Badania dotyczące leczenia podtrzymującego w depresji z wykorzystaniem rTMS prowadzone są bardzo rzadko. Stopień rekomendacji: RG4, CE C1 – podkategoria C1 oznacza, że badania niekontrolowane oparte są na wynikach jednego lub więcej badań otwartych oceniających minimum 5 pacjentów i wykazujących korzyść z badanej interwencji lub na porównaniu z interwencją referencyjną o liczebności próby niewystarczającej dla badania typu <i>non-inferiority</i> przy jednoczesnym braku badań kontrolowanych wykazujących efekty negatywne); • Do czasu przygotowania niniejszych wytycznych nie ma wyników badań z pozorowaną, kontrolną stymulacją potwierdzających skuteczność rTMS w powyższym zastosowaniu. Włączenie dodatkowego leku przeciwdepresyjnego w ramach leczenia podtrzymującego po rTMS wydaje się uzasadnione; <p><u>Ogólna kategoryzacja wyników badań/dowodów naukowych (ang. <i>category of evidence</i> – CE):</u> CE A: pełne wyniki/dowody z badań kontrolowanych CE B: ograniczone, pozytywne wyniki/dowody z badań kontrolowanych CE C: wyniki/dowody z badań niekontrolowanych lub formułowane na podstawie opisów przypadków/opinii ekspertów CE D: niespójne wyniki badań/dowody naukowe CE E: negatywne wyniki badań/dowody naukowe CE F: brak wyników badań/dowodów naukowych</p> <p><u>Ogólna gradacja stopni rekomendacji (ang. <i>recommendation grade</i> – RG):</u> RG1: kategoria dowodów CE A i dobry wskaźnik ryzyka do korzyści RG2: kategoria dowodów CE A i umiarkowany wskaźnik ryzyka do korzyści RG3: kategoria dowodów CE B RG4: kategoria dowodów CE C RG5: kategoria dowodów CE D</p>	
<p>APA 2010</p> <p>American Psychiatric Association</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dowody zastosowania metody TMS są obecnie niewystarczające, aby uzasadnić jej zastosowanie w początkowym leczeniu ciężkiej depresji; • Pomimo przeprowadzonej znacznej liczby badań na temat TMS większość z nich cechowała się niewielką liczbą badanych, a ich wyniki okazały się niejednorodne; 	

Rekomendacje / wytyczne	Wytyczne kliniczne w zakresie stosowania rTMS oraz iTBS w przypadku depresji odpornej na leczenie
<p>Stany Zjednoczone</p> <p><u>Metodologia:</u> przegląd dowodów naukowych, konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W przeglądzie badań dotyczących TMS stwierdzono zróżnicowanie intensywności badanych protokołów stymulacji (w stosunku do progu pobudliwości motorycznej), parametrów bodźca (np. impulsy/sekundę, impulsy/sesję), anatomicznej lokalizacji stymulacji oraz liczby sesji TMS w trakcie leczenia; • Większość metaanaliz (ale nie wszystkie) dotyczących zastosowania aktywnej metody TMS z pozorowanym TMS wykazały stosunkowo niewielkie lub umiarkowane korzyści z zastosowania metody TMS pod względem odpowiedzi klinicznej. Przy wspomnianej powyżej zmienności parametrów bodźców i paradygmatów leczenia metodą TMS w badaniach podstawowych wyniki metaanaliz wspierają zastosowanie stymulacji wysoką częstotliwością nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (ang. <i>dorsolateral prefrontal cortex</i> – DLPFC). Mniejszy zakres oporności na leczenie może być związany z lepszą odpowiedzią na metodę TMS; • Wyniki odszukanych, randomizowanych badań klinicznych wykazały mniejszą lub porównywalną skuteczność metody TMS w porównaniu do terapii elektrowstrząsami; • We wszystkich badaniach zastosowanie metody TMS było dobrze tolerowane przez pacjentów i powiązane z niskimi wskaźnikami rezygnacji z leczenia; • Wśród najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych ocenianej technologii wymienia się przejściowy dyskomfort skóry głowy i bóle głowy. Eksperti zaznaczyli, że w praktyce klinicznej konieczność codziennego stosowania terapii TMS może dla niektórych pacjentów stwarzać bariery logistyczne.

Wykaz skrótów:

APA – Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (ang. *American Psychiatric Association*), BAP - Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologiczne (ang. *British Association for Psychopharmacology*), CANMAT - Kanadyjski Zespół ds. Leczenia Zaburzeń Nastroju i Lękowych (ang. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*), cTBS - ciągła stymulacja theta (ang. *continuous theta-burst stimulation*), CR – zalecenia konsensusu (ang. *consensus recommendations*); DTD – depresja oporna na leczenie (ang. *difficult-to-treat depression*), EBG – wytyczne oparte na dowodach naukowych (ang. *evidence-based guidelines*), FABPN - Francuskie Stowarzyszenie Psychiatrii Biologicznej i Neuropsychofarmakologii (ang. *French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology*), FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*), HF-rTMS - powtarzalna przeczaszkowa stymulacja magnetyczna o wysokiej częstotliwości (ang. *high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation*), iTBS – przerywana stymulacja theta-burst (ang. *intermittent theta burst stimulation*), KK – Konsultant Krajowy; LF-rTMS - powtarzalna przeczaszkowa stymulacja magnetyczna o niskiej częstotliwości (ang. *low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation*), NICE – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), PTP – Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, RCT – badania kliniczne z randomizacją (ang. *randomized controlled trials*), rTMS – powtarzalna przeczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*), TMS – przeczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *transcranial magnetic stimulation*), VA/DoD – Departament ds. Weteranów (ang. *Department of Veterans Affairs* (VA)); Departament Obrony (ang. *Department of Defense* (DoD)), WFSBP - Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (ang. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*).

Podsumowanie:

Podstawę zakładanego terapeutycznego oddziaływania neurofizjologicznego metody przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS, *ang. transcranial magnetic stimulation*) w ciężkich zaburzeniach depresyjnych stanowi specyficzny sposób przestrzennej aktywacji kory mózgowej u pacjentów.

W największym stopniu dotyczy ona grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (DLPFC, *ang. prefrontal cortex*). Neurony tego obszaru w prawej półkuli u części pacjentów cierpiących na depresję charakteryzują się podwyższoną aktywnością, natomiast w lewej półkuli ta aktywność jest obniżona. Za pomocą stymulacji TMS dąży się zatem do kontrolowanego hamowania aktywności neuronów po stronie prawej impulsami o niskiej częstotliwości, stymulacji ich aktywności po stronie lewej impulsami o wysokiej częstotliwości lub jednoczesnego zastosowania obu tych metod w protokole dwustronnej stymulacji TMS (*ang. bilateral TMS*).

W celach terapeutycznych stymulacja TMS stosowana jest w postaci serii bodźców (rTMS) emitowanych z wysoką lub niską częstotliwością (odpowiednio: HF-rTMS, *ang. high frequency* lub LF-rTMS, *ang. low frequency*) oraz w postaci przerywanych salw bodźców (iTBS, *ang. intermittent theta burst stimulation*) o odmiennym działaniu na aktywność funkcjonalną mózgu.

W procesie wyszukiwania wytycznych dotyczących zastosowania metody powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS, *ang. repetitive transcranial magnetic stimulation*) wysoką częstotliwością nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (L-DLPFC) oraz w postaci przerywanych salw bodźców (iTBS, *ang. intermittent theta burst stimulation*) nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (L-DLPFC) w depresji odpornej na leczenie odszukano łącznie 12 wytycznych (10 zagranicznych, 2 krajowe) opublikowanych w latach 2010–2022 tj.: APA 2010, BAP 2015, CANMAT 2016, FABPN 2019, NICE 2015, WFSBP 2015, VADoD 2022, DTTD 2022, CR 2018, EBG 2020 oraz PTP 2021, KK 2021.

Większość zagranicznych wytycznych dotyczących zastosowania rTMS dla depresji odpornej na leczenie kategoryzuje parametry ocenianych protokołów stymulacji rTMS w odniesieniu do wybranych interwencji z przeglądu badań klinicznych w formie opisowej. Z kolei polskie wytyczne wskazują jedynie są konieczność dalszych badań w celu określenia optymalnych parametrów leczenia i algorytmów do wdrożenia rTMS na różnych etapach leczenia przeciwdepresyjnego i zapobiegania nawrotom.

Odnalezione wytyczne zawierają zalecenia odnoszące się do:

- postępowania klinicznego z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (m.in. w depresji odpornej na leczenie i zaburzeń depresyjnych nawracających) u osób dorosłych w zakresie metod leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego - APA 2010, BAP 2015, CANMAT 2016, FABPN 2019, VADoD 2022, KK 2021, PTP 2021, DTTD 2022;
- zastosowania rTMS w leczeniu zaburzeń depresyjnych – NICE 2015, CR 2018, EBG 2020;
- biologicznego leczenia jednobiegunowych zaburzeń depresyjnych, w tym leczenia podtrzymującego ciężkiej depresji - WFSBP 2015.

Na podstawie analizy odszukanych wytycznych dotyczących zastosowania metody rTMS w przedmiotowym wskazaniu można sformułować następujące wnioski:

- część wytycznych nie zaleca stymulacji rTMS (w rozumieniu rodzajowego protokołu macierzystej stymulacji TMS) jako metody postępowania klinicznego w ciężkich zaburzeniach depresyjnych wskazując m.in. na stosunkowo niewielkie lub umiarkowane korzyści pod względem odpowiedzi klinicznej przy jednoczesnej zmienności i niejednorodności wyników badań, problemach z zaślepieniem próby, wysokim ryzyku błędu systematycznego, niewielkiej ilości dostępnych, powtarzalnych danych z długoterminowej obserwacji i niejasnym czasie trwania odpowiedzi na stymulację rTMS - APA 2010, BAP 2015, WFSBP 2015;
- w przypadku protokołu stymulacji iTBS w leczeniu ciężkich zaburzeń depresyjnych wytyczne podkreślają niewystarczający zakres dowodów naukowych wskazujących na zasadność lub jej brak w odniesieniu do zalecenia stosowania tego rodzaju stymulacji - CANMAT 2016, EBG 2020, VADoD 2022;

- przy ograniczonych dowodach naukowych na skuteczność stymulacji rTMS w leczeniu ciężkich zaburzeń depresyjnych część wytycznych opublikowanych w ostatnich latach dopuszcza rozważenie jej zastosowania u osób bez odpowiedzi klinicznej na wcześniejsze metody terapii ciężkich zaburzeń depresyjnych, w sytuacji, gdy inne sposoby leczenia nie są możliwe lub dostępne, a stymulacja rTMS może zostać przeprowadzona w doświadczonym ośrodku klinicznym i być związana z kontynuacją farmakoterapii w celu zapobiegania nawrotom depresji lub jako uzupełnienie podstawowego leczenia przeciwdepresyjnego u pacjentów z depresją oporną na leczenie. Na kierunek zalecenia wpływa również stosunkowo dobra tolerancja stymulacji rTMS przez pacjentów powiązana ze stosunkowo niskimi wskaźnikami rezygnacji z leczenia – CANMAT 2016, FABPN 2019, NICE 2015, VADoD 2022, DTTD 2022;
- w przeprowadzonej analizie zidentyfikowano również wytyczne określające stymulację rTMS jako właściwą metodę terapii u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi w sytuacji oporności na leki lub przy obecności istotnego klinicznie poziomu współistniejącego lęku u pacjenta. Stymulacja rTMS pod względem odpowiedzi klinicznej ma przypominać inne znane terapie przeciwdepresyjne, lecz większa oporność na leczenie generalnie powoduje jej słabszą odpowiedź. Choć wielkość efektu terapeutycznego stymulacji rTMS w monoterapii obserwowana w niektórych badaniach jedynie u ok. 30- 50% pacjentów (przy jeszcze niższych wskaźnikach remisji) lokuje się jedynie w średnim zakresie skuteczności terapeutycznej, zdaniem autorów części wytycznych istnieje jednak możliwość potencjalnej poprawy tej skuteczności poprzez optymalizację parametrów rTMS, opracowanie nowych cewek indukcyjnych i schematów terapii skojarzonej (np. połączona stymulacja rTMS z psychoterapią i/lub farmakoterapią) - CR 2018, KK 2021, PTP 2021, EBG 2020;
- równocześnie jednak autorzy wybranych wytycznych zastrzegają, że ich rekomendacje nie oznaczają, iż korzyści ze stosowania stymulacji rTMS osiągają poziom znaczenia klinicznego. Podkreślają także, że nie można obecnie sformułować jednoznacznych rekomendacji na temat nowych protokołów stymulacji rTMS m.in. opartych na TBS lub tzw. przyspieszonych protokołach stymulacji rTMS.

Wśród najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem stymulacji rTMS wymienia się przejściowy dyskomfort skóry głowy i bóle głowy. Eksperti podkreślają, że w praktyce klinicznej konieczność codziennego stosowania leczenia z wykorzystaniem rTMS może – przynajmniej dla niektórych grup pacjentów - stwarzać pewne bariery dostępności z uwagi na trudności po stronie codziennej logistyki (konieczność regularnego uczęszczania na serię zabiegów przez stosunkowo długi czas).

Na liście przeciwwskazań do przeprowadzenia stymulacji rTMS znajduje się m.in. obecność rozrusznika serca i metalowych urządzeń w ciele, organiczne zaburzenia mózgu, padaczka lub padaczka występująca w najbliższej rodzinie pacjenta. Ze względu na możliwe ryzyko wystąpienia drgawek w trakcie stymulacji rTMS konieczne jest zagwarantowanie obecności lekarza i zapewnienie dostępu do leków przeciwpadaczkowych w trakcie realizacji zabiegu.

W opinii ekspertów przygotowujących wytyczne będące przedmiotem niniejszej analizy praktyka kliniczna pokazuje, że stymulacja rTMS może mieć większą szansę na korzyść terapeutyczną, gdy jest stosowana w roku rozpoczęcia trwającego epizodu depresyjnego u pacjentów w wieku poniżej 65 lat oraz w przypadkach ograniczonego poziomu oporności na leczenie (jedna lub dwie linie leczenia farmakologicznego zastosowane w odpowiedniej dawce i przez odpowiedni czas oraz zakończone niepowodzeniem).

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Strategie postępowania w depresji opornej na leczenie (TRD)¹³:

Strategie farmakologiczne

- Optymalizacja leczenia przeciwdepresyjnego polegająca na weryfikacji zarówno dawki, jak i czasu stosowania leku przeciwdepresyjnego,

¹³ Gałecki P., K. Bliźniewska-Kowalska, *Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii*

- Zmiana leku przeciwdepresyjnego – można dokonywać zmiany leczenia na lek z innej lub (rzadziej) z tej samej grupy terapeutycznej,
- Łączenie leków przeciwdepresyjnych - celem takiej strategii jest przede wszystkim poszerzenie profilu farmakologicznego, dlatego najczęściej łączy się leki o różnych mechanizmów działania,
- Potencjalizacja – polega na dołączeniu drugiego leku, który nie jest lekiem przeciwdepresyjnym.

Strategie nefarmakologiczne

Terapia elektrowstrząsowa

Terapia elektrowstrząsowa należy do biologicznych nefarmakologicznych metod leczenia zaburzeń psychicznych. Proponowana jest w leczeniu ciężkich depresji, niektórych postaci zaburzeń psychotycznych, innych zaburzeń psychicznych o ciężkich przebiegu, a także w przypadkach, gdy współistniejące schorzenia somatyczne ograniczają stosowanie leków lub też leki nie są odpowiednio skuteczne. Ma także zastosowanie w leczeniu kobiet w ciąży, pacjentów w podeszłym wieku czy stosujących wiele różnych leków. Skuteczność proponowanej terapii elektrowstrząsowej zależy głównie od jednostki chorobowej, lecz zwyczajowo oceniana jest jako wysoka.

Decyzję o skierowaniu pacjenta na zabiegi elektrowstrząsowe podejmuje lekarz psychiatra, po analizie dotychczasowego przebiegu choroby, aktualnego stanu psychicznego i somatycznego i uzyskaniu zgody pacjenta. Rozpoczęcie zabiegów jest poprzedzone procedurą kwalifikacyjną polegającą na wykonaniu odpowiednich badań oraz konsultacji lekarskich. W każdym przypadku wykonuje się podstawowe badania laboratoryjne, EKG, EEG, badanie dna oka, konsultacje internistyczną, neurologiczną, okulistyczną. O ostatecznej kwalifikacji do leczenia decyduje lekarz anestezjolog po zbadaniu pacjenta i zapoznaniu się z jego dokumentacją medyczną. Taki sposób postępowania pozwala wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do stosowania tej metody leczenia.

Terapia elektrowstrząsowa polega na zastosowaniu stymulacji elektrycznej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, powodującej wywołanie napadu padaczkowego o krótkim i kontrolowanym czasie trwania. Zabieg monitorowany jest przy użyciu aparatury pozwalającej ocenić jego skuteczność. Od momentu zastosowania znieczulenia do wybudzenia pacjenta mija ok. 15 minut, następnie przez około pół godziny monitorowane są parametry życiowe - zapis EKG, ciśnienie tętnicze krwi, tętno, wysycenie krwi tlenem. Po tym czasie pacjent pod opieką personelu powraca na oddział.

Zabieg jest bezbolesny, na skutek zwiótkzenia mięśniowego nie występują drgawki, pacjent pozostaje pod stałym nadzorem anestezjologa, psychiatry i pielęgniarki. Zwykle seria zabiegów składa się z 8 do 15 zabiegów wykonywanych 2-3 razy w tygodniu. U części pacjentów rozważane są dalsze zabiegi podtrzymujące uzyskany stan poprawy¹⁴.

Bezwzględny przeciwwskazaniem do terapii elektrowstrząsowej jest podwyższenie ciśnienia śródczaszkowego

Przeciwwskazania względne:

- zawał serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy,
- niewyrównaną niewydolność serca,
- ciężkie wady zastawkowe serca,
- niestabilną dusznicę bolesną,
- złożone zaburzenia rytmu serca,
- tętniaka aorty,
- niewyrównaną cukrzycę,
- niewyrównaną niewydolność nerek,
- ciężkie zaburzenia metaboliczne,
- ciężkie choroby płuc,
- ostry napad jaskry,
- udar mózgu w ciągu ostatnich 4 tygodni,
- nowotwór wewnątrzczaszkowy,
- odklejenie siatkówki.¹⁵

¹⁴ https://psychiatria.org.pl/news,tekst,397,leczenie_elektrowstrzasowe_w_polsce_update_

¹⁵ <https://journals.viamedica.pl/psychiatria/article/viewFile/40404/27891>

Objawy uboczne, które mogą wystąpić w trakcie wykonywania zabiegów: łagodne, przemijające zaburzenia pamięci krótkotrwałej, bóle głowy, bóle mięśni. Objawy te mają charakter przemijający, zwykle ustępują w ciągu 24 godzin. W trakcie zabiegu mogą występować skoki ciśnienia krwi, zaburzenia rytmu serca oraz zaburzenia oddychania. Ww.. objawy uboczne nie są niebezpieczne, ustępują samoistnie bądź po zastosowaniu standardowych metod¹⁶.

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

Do innych metod nefarmakologicznych leczenia depresji lekoopornej rekomendowanych przez towarzystwa naukowe, należy stymulacja nerwu błędnego (VNS) i głęboka stymulacja mózgu (DBS), jednak nie znajdują się one w koszyku świadczeń gwarantowanych w Polsce¹⁷.

¹⁶ <https://www.termedia.pl/poz/Terapia-elektrowstrzasowa-w-psychiatrii,40875.html>

¹⁷ Gałecki P., K. Bliźniewska-Kowalska, *Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii*

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1. Metodyka analizy klinicznej

Wyszukiwanie systematyczne dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS) – protokoły rTMS oraz iTBS w leczeniu depresji opornej na leczenie, dokonano systematycznego wyszukiwania w bazie Medline, Cochrane i Embase. W ramach wyszukiwania słowa kluczowe dotyczące populacji i interwencji połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania. Ponadto przeszukano rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony wybranych agencji regulatorowych (EMA, FDA) oraz rządowych (NICE) oraz referencje odnalezionych doniesień naukowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 27.09.2022 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 10.3.1. do niniejszego Raportu. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie 3 analityków. W przypadku niezgodności między analitykami, decyzja została podjęta na drodze konsensusu.

Selekcja została przeprowadzona w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICOS z uwzględnieniem poniższych kryteriów włączenia. Selekcję badań/publikacji prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z epizodem depresyjnym o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, opornym na leczenie Pacjenci z epizodem depresyjnym w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, opornym na leczenie 	<ul style="list-style-type: none"> Niezgodna z wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	<p>Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) – protokoły :</p> <ul style="list-style-type: none"> rTMS w okolicy L- DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10 Hz, 4s on, 26 s off; 3000 pulsów/sesja), całkowity czas trwania 37,5 min; iTBS w okolicy L-DLPFC (120% RMT, salwy tripletów o częstotliwości 50 Hz powtarzane z częstotliwością 5 Hz, 2 s on, 8 s off, 600 bodźców/sesja), czas trwania 3 min 9 s; 10 Hz rTMS w okolicy L-DLPFC 120% RMT, częstotliwość 10Hz, 4 s on, 11 s off; 3000 pulsów/sesja), całkowity czas trwania 19 min. 	<ul style="list-style-type: none"> Niezgodna z wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> Nie ograniczono 	-
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki dotyczące innych punktów końcowych
Rodzaj badania (S)	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne) Randomizowane badania kliniczne, a w razie nieodnalezienia ww. typów badań włączono badania o niższej wiarygodności 	<p>Inne niż wskazane w kryteriach włączenia, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> Analizy retrospektywne Badania dotyczące parametrów technicznych urządzenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje dostępne w formie pełnego tekstu Publikacje w języku angielskim lub polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> Data publikacji niezgodna z wskazaną w kryteriach włączenia Publikacje w postaci abstraktu, Publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Skróty: L-DLPFC – lewa grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. *left-dorsolateral prefrontal cortex*); RMT – spoczynkowy próg motoryczny (ang. *resting motor threshold*); rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*); TMS – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *transcranial magnetic stimulation*).

Charakterystykę oraz wyniki poszczególnych badań włączonych do niniejszego opracowania analitycznego przedstawiono w rozdziale poniżej.

5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W analizie klinicznej uwzględniono następujące publikacje:

6 badań z randomizacją (RCTs):

3 RCTs podwójnie zaślepienie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rTMS w porównaniu z terapią pozorowaną w leczeniu dużej depresji opornej na leczenie ze wstrzymanym leczeniem farmakologicznym:

- O'Reardon 2007¹⁸ (NCT00104611),
- George 2010¹⁹, (NCT00149838),
- w tym 1 badanie obejmujące populację młodzieży (12-21 lat): Croarkin 2021²⁰ (NCT02586688).

2 RCTs pojedynczo zaślepienie (brak zaślepienia lekarza wykonującego interwencję oraz pacjenta, zaślepienie osoby raportującej wyniki), w których badano skuteczność i bezpieczeństwo iTBS w porównaniu ze standardową terapią rTMS w leczeniu dużej depresji umiarkowanie opornej na leczenie w połączeniu z kontynuacją leczenia farmakologicznego:

- Blumberger 2018²¹ (NCT01887782),
- Fitzgerald 2020²² (ACTRN12616000443493),

1 RCT, którego celem była ocena skuteczności konwencjonalnego 37,5- minutowego vs 18,75- minutowego protokołu rTMS nad lewą korą przedczołową u pacjentów z opornym na leczenie epizodem depresyjnym:

- Kito 2019²³ (UMIN000032312)

Do analizy klinicznej włączono także 3 przeglądy systematyczne:

- Vogel 2022²⁴,
- Majumder 2021²⁵,
- HQO 2016²⁶.

¹⁸ O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 1;62(11):1208-16. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.01.018. Epub 2007 Jun 14. PMID: 17573044.

¹⁹ George MS, Lisanby SH, Avery D et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 May;67(5):507-16. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.46. PMID: 20439832.

²⁰ Croarkin PE, Elmaadawi AZ, Aaronson ST et al. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adolescents: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2021 Jan;46(2):462-469. doi: 10.1038/s41386-020-00829-y. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32919400; PMCID: PMC7852515.

²¹ Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Apr 28;391(10131):1683-1692. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30295-2. Epub 2018 Apr 26. Erratum in: *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):e24. PMID: 29726344.

²² Fitzgerald PB, Chen L, Richardson K et al. A pilot investigation of an intensive theta burst stimulation protocol for patients with treatment resistant depression. *Brain Stimul*. 2020 Jan-Feb;13(1):137-144. doi: 10.1016/j.brs.2019.08.013. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31477542.

²³ Kito S, Miyazi M, Nakatani H et al. Effectiveness of high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial of 37.5-minute vs 18.75-minute protocol. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2019 Sep;39(3):203-208. doi: 10.1002/npr2.12066. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31240870; PMCID: PMC7292276.

²⁴ Vogel J, Soti V. How Far Has Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Come Along in Treating Patients With Treatment-Resistant Depression? *Cureus*. 2022 Jun 14;14(6):e25928. doi: 10.7759/cureus.25928. PMID: 35711250; PMCID: PMC9196141.

²⁵ Majumder P, Balan S, Gupta V et al. The Safety and Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Major Depression Among Children and Adolescents: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Apr 19;13(4):e14564. doi: 10.7759/cureus.14564. PMID: 34026380; PMCID: PMC8133761.

²⁶ Health Quality Ontario. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016 Mar 1;16(5):1-66. PMID: 27099642; PMCID: PMC4808719.

5.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne najważniejszych informacji odnoszących się do charakterystyki badań włączonych do AKL. W aneksie dokumentu zamieszczono szczegółowe ekstrakcje metodyki i wyników włączonych badań.

Tabela 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
<p>O'Reardon 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Autorzy otrzymywali granty na prowadzenie badań* od instytucji publicznych i firm prywatnych</p> <p><u>Kraj:</u> USA</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT • randomizacja 1:1 • wieloośrodkowe (23 ośrodki w USA), • podwójnie zaślepienie <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rTMS - 120% RMT, 10 Hz, 4-sekundowe serie impulsów z 26s przerwami przez 37, 5 min. (3000 pulsów/sesję) do lewej kory przedczołowej przy użyciu cewki z rdzeniem osemkowym (30 codziennych sesji pn-pt przez 6 tyg.) <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia pozorowana - PLC <p><u>Czas trwania badania:</u> 01.2004-11.2005r.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> I faza – 1 tydzień – brak leczenia II faza intensywnego leczenia – 6 tyg.- rTMS lub PLC III faza wygaszania – 3 tyg. – redukcja częstości rTMS lub PLC włączenia antydepresantów</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ambulatoryjni, nieprzyjmujący leków przeciwdepresyjnych • Wiek 18 – 70 lat • Diagnoza dużej depresji wg kryteriów diagnostycznych DSM-IV (epizod depresyjny lub depresja nawracająca) • Czas trwania obecnego epizodu depresji ≤ 3 lata • Wynik oceny ciężkości obecnego epizodu depresji ≥ 4 w skali CGI-S • Wynik oceny depresji w 17-punktowej skali Hamiltona ≥ 20 • podczas 1-tygodniowego okresu przygotowawczego bez przyjmowania leków – wynik oceny depresji w HAMD17 ≥ 18 i poprawa o max. 25% w stosunku do wyjściowej liczby punktów skali Hamiltona • brak odpowiedzi klinicznej na 1-4 odpowiednie leki w bieżącym lub ostatnim epizodzie depresji lub nietolerancja na leczenie przeciwdepresyjne, tj nietolerancja ≥4 prób leczenia farmakologicznego w przeszłości. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stwierdzenie w wywiadzie: historii psychozy, zaburzenia afektywnego dwubiegunowe, zaburzenia obsesyjno-kompulsywnego lub zespołu stresu pourazowego, zaburzeń żywienia (jeśli występowały w ciągu ostatniego roku) • Brak odpowiedzi na terapię elektrowstrząsową w przeszłości • Historia leczenia TMS lub VNS 	<p><u>Pierwszorzędowe p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana punktacji objawów oceniana po 4 tyg. za pomocą Skali Oceny Depresji Montgomery-Asberg (MADRS) <p><u>Drugorzędowe p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany w 17- i 24-punktowej Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAMD) • wskaźnik odpowiedzi i remisji w skali MADRS i HAMD17, HAMD24 • Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
		<ul style="list-style-type: none"> • Obecna w wywiadzie u pacjenta lub w najbliższej rodzinie historia zaburzeń napadowych • Materiał ferromagnetyczny w głowie lub w pobliżu głowy • Cięża • Przyjmowanie leków obniżających próg drgawkowy <p><u>Liczba pacjentów:</u> N= 301</p> <ul style="list-style-type: none"> • rTMS n=155 • PLC n= 146 <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rTMS – n=12 • PLC n= 12 	
<p>George 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Autorzy otrzymali granty na badanie OPT-TMS od National Institute of Mental Health, sprzęt został wypożyczony od producenta - Neuronetics Inc wyłonionego w konkursie ofert</p> <p><u>Kraj:</u> USA</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT • Podwójnie zaślepienie • randomizacja 1:1 metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją wg miejsca i stopnia oporności na leczenie • wieloośrodkowe (4 ośrodki w USA) <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rTMS - 120% RMT, 10 Hz, 4-sekundowe serie impulsów z 26 s przerwami przez 37,5 min. (3000 pulsów/sesję) do lewej kory przedczołowej przy użyciu cewki z rdzeniem ósemkowym (15 codziennych sesji pn-pt przez 3 tyg.) <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia pozorowana - podobna cewka z metalową wkładką blokującą pole magnetyczne i elektrody na skórze głowy, które zapewniały podobne odczucia somatosensoryczne (15 codziennych ok. 40 min. sesji pozorowanych pn-pt przez 3 tyg.) <p><u>Czas trwania badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 25.10.2004-31.03.2009 – włączanie uczestników do badania • Okres obserwacji: 2 tygodnie fazy wstępnej, faza I – 3 tygodnie aktywnego leczenia, 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ambulatoryjni, nieprzyjmujący leków przeciwdepresyjnych • Wiek 18 – 70 lat; • Diagnoza dużej depresji wg kryteriów diagnostycznych DSM-IV (epizod depresyjny lub depresja nawracająca) • Czas trwania obecnego epizodu depresji ≤ 5 lat • Wynik oceny depresji w 24-punktowej skali Hamiltona ≥ 20 • Stan stabilny podczas 2-tygodniowego okresu przygotowawczego bez przyjmowania leków • Umiarkowany poziom oporności na leczenie określony w ATHF: niewystarczająca odpowiedź kliniczna na 1-4 odpowiednie leki lub nietolerancja ≥3 próby leczenia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Występowanie innych zaburzeń osi I (z wyjątkiem fobii prostej i uzależnienia od nikotyny) • Brak odpowiedzi na terapię elektrowstrząsową w przeszłości • Historia leczenia TMS lub VNS • Obecna w wywiadzie u pacjenta lub w najbliższej rodzinie historia zaburzeń napadowych • Zaburzenia neurologiczne 	<p><u>Pierwszorzędowe p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie remisji (definiowanej jako <3 pkt lub 2 kolejne wyniki w skali HAM-D <10 pkt) <p><u>Drugorzędowe p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana punktacji w skalach mierzących nasilenie depresji HAM-D, MADRS, CGI-S, IDS • zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
	<p>faza II – 3 tygodnie, kontynuacja leczenia u pacjentów odpowiadających na leczenie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Materiał ferromagnetyczny w głowie lub w pobliżu głowy • Ciąża • Przyjmowanie leków obniżających próg drgawkowy (np. teofiliny) <p><u>Liczba pacjentów:</u> N= 198 - ITT</p> <ul style="list-style-type: none"> • rTMS n=92 • terapia pozorowana n=98 <p>Pacjenci, który zakończyli cykl leczenia N= 154</p> <ul style="list-style-type: none"> • rTMS, n=72 • terapia pozorowana, n=82 <p>Populacja <i>per protocol</i> N= 120</p> <ul style="list-style-type: none"> • rTMS, n=57 • terapia pozorowana n= 63 <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> rTMS – n=11 (12%) terapia pozorowana – n=9 (9%)</p>	
<p>Blumberger 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Canadian Institutes of Health Research</p> <p><u>Kraj:</u> Kanada</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT • randomizacja 1:1 • wieloośrodkowe • stratyfikacja według miejsca i liczby nieskutecznych prób przeciwdepresyjnej terapii antydepresantami • pojedynczo zaślepienie (brak zaślepienia lekarza wykonującego interwencję oraz pacjenta, zaślepienie osoby raportującej wyn ki) • badanie typu <i>non-inferiority</i> <p><u>Interwencja I:</u> iTBS (120% RMT; salwy tripletów o częstotliwości 50 Hz, powtarzane z częstotliwością 5 Hz; 2 s on, 8 s off; 600 pulsów/sesja; czas całkowity sesji: 3 min 9 s) do lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (L-DLPFC) (20 codziennych sesji pn-pt przez 4 tyg.)</p> <p><u>Interwencja II:</u> rTMS (120% RMT; częstotliwość 10 Hz; 4 s on, 26 s off; 3000 pulsów/sesja; czas całkowity sesji: 37,5 min) do lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (L-DLPFC) (20 codziennych sesji pn-pt przez 4 tyg.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek \geq 18 lat, • Diagnoza dużej depresji (epizod depresji); potwierdzona z wykorzystaniem MINI (ang. Mini International Neuropsychiatric Interview) • \geq18 punktów w skali HRSD-17 w obecnym epizodzie depresyjnym, • brak odpowiedzi klinicznej na odpowiednią dawkę leku przeciwdepresyjnego w epizodzie depresji lub nietolerancja na leczenie przeciwdepresyjne, tj. nietolerancja \geq2 prób leczenia farmakologicznego • leczenie farmakologiczne ustabilizowane \geq4 tyg. przed zastosowaniem TMS i kontynuowane podczas leczenia farmakologicznego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nadużywanie substancji lub uzależnienie w ciągu ostatnich 3 miesięcy • aktywne zamiary samobójcze • ciąża • zaburzenia dwubiegunowe, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana punktacji w skali mierzącej nasilenie depresji: HRSD-17 po zakończeniu leczenia w stosunku do wyjściowej <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (określona w skalach HRSD-17, IDS-30 i QIDS-SR; zdefiniowana jako zmniejszenie wyn ku o \geq50 % w stosunku do wartości wyjściowej), • remisja (zdefiniowana jako wyniki HRSD-17 $<$8, wyniki IDS- 30 $<$14, oraz wyniki QIDS- SR $<$6), • zmiana punktacji w skalach IDS- 30, BSI-A i QIDS-SR. • Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
	<p><u>Czas trwania badania:</u> 3.09.2013-3.10.2016 – rekrutacja uczestników</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowane zaburzenia psychiatryczne lub obecne objawy psychiatryczne • wcześniejsze leczenie rTMS • wcześniejszy brak odpowiedzi na wcześniejszą ECT (tj. minimum 8 zabiegów) • zaburzenia osobowości jako główne rozpoznanie, • poważna choroba neurologiczna, • jakkolwiek niestabilizowana choroba • nieprawidłowe wyniki badań serologicznych • obecność rozrusznika serca, implantu wewnątrzczaszkowego lub elementów metalowych w czaszce • przyjmowanie > 2 mg lorazepamu (lub jego odpowiednika) lub jakiegokolwiek leku przeciwdrgawkowego • brak odpowiedzi na leczenie >3 odpowiednio dobranymi lekami przeciwdepresyjnymi. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=414</p> <ul style="list-style-type: none"> • 205 10 Hz rTMS • 209 iTBS <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa 10 Hz rTMS – 13 osób • grupa iTBS – 16 osób 	
<p>Fitzgerald 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Grant projektowy NHMRC</p> <p><u>Kraj:</u> Australia</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT, • Randomizacja 1:1 • pojedynczo zaślepienie (brak zaślepienia lekarza wykonującego interwencję oraz pacjenta, zaślepienie osoby raportującej wyniki) <p><u>Interwencja:</u> iTBS (120% RMT, salwy tripletów o częstotliwości 50 Hz powtarzane z częstotliwością 5 Hz, 2 s on, 8 s off, 600 bodźców/sesja)</p> <p>Tydzień 1: 3 sesje dziennie przez 3 dni Tydzień 2: 3 sesje dziennie przez 2 dni Tydzień 3: 3 sesje dziennie przez 1 dzień Tydzień 4: 3 sesje dziennie przez 1 dzień</p> <p>Pomiędzy sesjami 15-minutowa przerwa</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza dużej depresji lub choroba dwubiegunowa (epizod depresji); potwierdzona z wykorzystaniem MINI (ang. Mini International Neuropsychiatric Interview) • Pacjenci ambulatoryjni • Wiek 18-70 lat • Umiarkowana lub ciężka depresja (MADRS>19) • Depresja oporna na leczenie (stopień II wg klasyfikacji Thase i Rush – brak odpowiedzi na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne stosowane w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeciwwskazania do TMS (m.in. obecność metalowym implantów w ciele) 	<p><u>Pierwszorzędowe p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nasilenie objawów depresji (MADRS) wyjściowo oraz w tygodniu 1, 2, 3,4 i 8; odpowiedź na leczenie definiowana jako 50% zmniejszenie oceny punktowej w skali; remisja – jako wynik <10 <p><u>Drugorzędowe p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • QIDS-SR • CGI-S • Ocena jakości życia (<i>The EuroQOL EQ-5D</i>)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
	<p><u>Komparator:</u> rTMS w okolicy L- DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10 Hz, 4,2 s on, 25 s off; 3150 pulsów/sesja 5 sesji w tygodniu, przez 4 tygodnie (łączenie 20 sesji)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> <i>Follow-up:</i> 4 tygodnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoczęcie, w ciągu poprzednich 4 tygodni, leczenia nowym lekiem przeciwdepresyjnym (lub zmieniona dawka leku) • Rozpoznanie innego zaburzenia psychicznego osi I (zgodnie z DSM-V) za wyjątkiem zaburzeń lękowych • Nadużywanie substancji lub uzależnienie w ciągu ostatnich 6 miesięcy • Ciąża • Udar, choroba neurodegeneracyjna lub inna poważna choroba neurologiczna w wywiadzie <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=74 (36 kobiet, średnia wieku 44,36 ± 12,1 lat)</p> <ul style="list-style-type: none"> • TBS n=36 • rTMS n=38 <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> Brak</p>	<p><i>Quality of Life Questionnaire</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • C-SSRS • Zdarzenia niepożądane
<p>Croarkin 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Neuronetics</p> <p><u>Kraj:</u> USA</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT • podwójnie zaślepienie • wieloośrodkowe <p><u>Interwencja:</u> TMS - NeuroStar XPLORE TMS Therapy System (Neuronetics, Inc) L- DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10 Hz, 4 s on, 26 s off; 3000 pulsów/sesja), całkowity czas trwania 37,5 min</p> <p>Podczas pierwszego tygodnia leczenia dopuszczalne było zmniejszenie intensywności leczenia do 110%, jeśli było to konieczne ze względu na tolerancję leczenia. Pacjenci mogli otrzymać 30 sesji terapeutycznych w ciągu 6 tygodni (przerwa pomiędzy sesjami nie większa niż 2 dni).</p> <p><u>Komparator:</u> Pozorowany TMS</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 12-21 lat • zdiagnozowany epizod dużej depresji, trwający ≥4 tygodnie i ≤3 lata w przebiegu jednobiegunowej dużej depresji (zgodnie z DSM-5 oraz zgodnie z MINI-KID w przypadku młodzieży w wieku 12-17 lat lub zgodnie z MINI w przypadku osób w wieku 18-21 lat), bez cech psychotycznych • wynik 2 lub więcej dla domeny 1 w skali HAMD- D- 24, lub łączny wynik ≥20 • depresja oporna na leczenie, wyrażona wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie lekiem przeciwdepresyjnym na poziomie 1-4 w aktualnym epizodzie lub 1-4 podjęte próby leczenia zakończone niepowodzeniem we wcześniejszym epizodzie • nietolerancja co najmniej 4 wcześniej stosowanych leków przeciwdepresyjnych • wyjściowa liczba punktów w skali HAM-D-24 wynosząca co najmniej 18 oraz poprawa w zakresie nasilenia objawów 25% lub mniej <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowe p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana nasilenia objawów w skali HAM-D-24 w 6 tyg. względem stanu wyjściowego <p><u>Drugorzędowe p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HAM-D • MADRS • CDRS-R • QIDS-A17-SR • CGI-S • Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
	<p>W czasie trwania badania pacjenci nie mogli przyjmować leków psychotropowych za wyjątkiem zaleplonu, zolpidemu, zopiklonu lub lorazepamu w ilości do 14 dawek.</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 6 tygodni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • depresja związana z chorobą lub objawy depresyjne wywołane przez substancje • depresja sezonowa określona zgodnie z DSM-5 • jakiegokolwiek zaburzenia psychiatryczne występujące w ciągu całego życia, niepełnosprawność intelektualna, uzależnienie lub nadużywanie substancji (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny) w ciągu ostatniego roku, choroba dwubiegunowa, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zespół stresu pourazowego lub zaburzenie odżywiania • jakiegokolwiek zaburzenia neurologiczne lub napady (seizures) w wywiadzie • niestabilne stany chorobowe • przeciwwskazania do TMS (np. implanty metalowe w okolicy głowy) • wcześniej stosowana TMS, ECT lub stymulacja nerwu błędnego • rozrusznik serca <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=112 (ITT n=103)</p> <ul style="list-style-type: none"> ☐ NeuroStar TMS n=48 ☐ pozorowany TMS n=55 <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> N=9 (utrata z powodu zdarzeń niepożądanych)</p>	
<p>Kito 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Medical Care Toranomon</p> <p><u>Kraj:</u> Japonia</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT 1:1 • Brak zaślepienia <p><u>Interwencja:</u> rTMS (120% RMT; częstotliwość 10 Hz; 4 s on, 11 s off; 3000 pulsów/sesja; czas całkowity sesji: 18,75 min) do lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (L-DLPFC) (sesja pn-pt przez 4-6 tyg.)</p> <p><u>Komparator:</u> rTMS (120% RMT; częstotliwość 10 Hz; 4 s on, 26 s off; 3000 pulsów/sesja; czas całkowity sesji: 37,5 min) do lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (L-DLPFC) (sesja pn-pt przez 4-6 tyg.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z diagnozą dużej depresji wg DSM-5 lub z epizodem depresyjnym w chorobie afektywnej dwubiegunowej • wiek 25-75 lat • QIDS \geq11 • Nieskuteczność leczenia w bieżącym epizodzie <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cechy psychiatryczne w bieżącym epizodzie • schizofrenia lub zaburzenie schizoafektywne • nadużywanie substancji lub uzależnienie • depresja spowodowana lekiem lub substancją • ciężkie zaburzenia neurologiczne • padaczka także w rodzinie • aktywne myśli samobójcze 	<p><u>Pierwszorzędowe p.k.:</u> Remisja (definiowana jako QIDS \leq 5)</p> <p><u>Drugorzędowe p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmniejszenie wyniku o \geq50% w stosunku do wartości wyjściowej w skali QIDS • Zmiany oceny nasilenia depresji w skali QIDS i PHQ-9 • Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
	<p><u>Czas trwania badania:</u> 6 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> obecność materiału ferromagnetycznego w górnej części ciała ciąża brak zmiany w ustalonym schemacie leczenia \geq 4 tyg. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=30 Interwencja - N=15 Komparator: N=15</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> N=2</p>	

Tabela 5. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania wtórne			
<p>HQO 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Kraj:</u> Kanada</p>	<p><u>Cel:</u> Zbadanie skuteczności rTMS w leczeniu depresji u pacjentów z oporną na leczenie depresją jednobiegunową.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 29 badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 badań rTMS vs ECT (we włączonych badaniach stosowano stymulację o intensywności poniżej progu pobudliwości ruchowej (3/6), lub 100-110% MP (3/6), co jest niezgodne z wnioskowanym protokołem (120% MT) 23 badania rTMS vs terapia pozorowana (tylko w 2 badaniach z parametry rTMS były zgodne z wnioskowanym protokołem (O'Reardon 2007 -I.sesji: 30, George 2010 - I. sesji: 15) <p>Wyszukiwaniem objęto okres od 1 stycznia 1994 r. do 20 listopada 2014 r. w bazach Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid Embase, EBSCO Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL), PsychInfo i EBM Reviews, (aktualizacja do 1 marca 2015r. za pomocą funkcji AutoAlert)</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RCT 	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq18 lat, pacjenci z depresją jednobiegunową oporną na leczenie farmakologiczne 	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> różnica wyników oceny nasilenia depresji w skali depresji Hamiltona (HRSD) - za istotną klinicznie uznano poprawę średniej różnicy wyników na poziomie 3,5 punktu <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik remisji mierzony za pomocą HRSD Wskaźnik odpowiedzi mierzony za pomocą HRSD Wskaźnik nawrotów Zdarzenia niepożądane

	<ul style="list-style-type: none"> • Badania porównujące rTMS z leczeniem ECT lub pozorowanym u dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) • Badania, w których co najmniej 80% pacjentów było opornych na leczenie • Badania, w których stosowano rTMS o wysokiej częstotliwości (≥ 5 Hz) do lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej i były zgodne z wytycznymi bezpieczeństwa rTMS • Badania, w których uczestniczyli wyłącznie pacjenci z chorobą jednobiegunową lub w których odsetek pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową wynosił $\leq 20\%$ • Badania, w których pacjenci otrzymali co najmniej 10 sesji leczenia rTMS <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania nierandomizowane • Badania, w których miejsce stymulacji było inne niż lewa grzbietowo-boczna kora przedczołowa • Badania, w których wykorzystano częstotliwości rTMS w innym zakresie niż w kryteriach włączenia • Badania nad obustronną rTMS lub dwustronną i jednostronną rTMS • Badania nad sekwencyjną połączoną rTMS o niskiej i wysokiej częstotliwości • Badania nad nowszymi technikami (zsynchronizowana rTMS, pulsacyjna rTMS, głęboka rTMS, rTMS ze stymulacją wstępną) • Badania oceniające wpływ rTMS na funkcje poznawcze • Badania oceniające skuteczność rTMS w depresji z powodu specyficznych warunków (tj. depresja pourazowa, depresja poporodowa) • Brak wyników dla założonych w przeglądzie punktów końcowych <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rTMS o wysokiej częstotliwości (≥ 5 Hz) w okolicy lewej DLPFC • czas trwania leczenia ≥ 2 tygodnie lub 10 sesji. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia elektrowstrząsowa (ECT) lub • placebo 		
<p>Majumder 2021</p> <p><u>Źródło finansowania</u> Brak informacji</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rTMS u dzieci i młodzieży z dużą depresją</p> <p>Wyszukiwaniem objęto okres do listopada 2020 r., w bazach Medline oraz Cochrane</p> <p>Włączone badania:</p>	<p>Populacja: Dzieci i młodzież z dużą depresją (wiek ≤ 18 lat)</p>	<p>Punkty końcowe: Nie zdefiniowano</p>

<p><u>Konflikt interesów:</u> 2 Autorów zadeklarowało potencjalny konflikt interesów</p>	<p>18 badań (w tym 1 RCT, 6 badań <i>open-label</i>, 5 opisów przypadków, 4 opisy serii przypadków oraz 1 badanie stanowiące opis rzeczywistej praktyki klinicznej). Większość badań zostało przeprowadzonych w USA, 3 badania – w Chinach, po 1 badaniu w Izraelu, Finlandii, Kanadzie, Australii oraz 1 w różnych krajach.</p> <p>W 6 badaniach (Croarkin 2021, Croarkin 2016, Wall 2011, Wall 2013, Wall 2016, Yang 2014) – parametry rTMS były zgodne z wnioskowanym protokołem, jednak różna była liczba sesji (30 sesji – Croarkin 2020, Wall 2011, Wall 2013, Wall 2016, zróżnicowana liczba sesji, przy czym większość badanych otrzymała 30 sesji – Croarkin 2016, 15 sesji – Yang 2014). W pozostałych 12 badaniach parametry rTMS różniły się od wnioskowanego protokołu</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT, badania niezaślepienie (open-label), opisy serii przypadków, opisy przypadków • badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rTMS • badania obejmujące populację dzieci i młodzieży z dużą depresją (wiek ≤18 lat) • publikacje w języku angielskim <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania obejmujące pacjentów, których pierwotne rozpoznanie było inne niż duża depresja • badania obejmujące dzieci i /lub młodzież oraz dorosłych, w których nie przedstawiono oddzielnie wyników dla dzieci/młodzieży • stosowanie innych niż rTMS protokołów TMS <p><u>Interwencja:</u> rTMS</p> <p><u>Komparator:</u> Nie zdefiniowano</p>		
<p>Vogel 2022 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy przeglądu deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności klinicznej stymulacji rTMS u pacjentów z depresją oporną na leczenie;</p> <p>Włączone badania: 3 badania RCT, 1 badanie otwarte, 3 badania kliniczne kontrolowane z podwójnym zaślepieniem</p> <p>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyłącznie artykuły anglojęzyczne 	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni i kobiety w wieku 18-65 lat • pacjenci z depresją oporną na leczenie farmakologiczne 	<p>Punkty końcowe: Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • występowanie remisji zdefiniowana na podstawie wyniku w skali HAM-D (3 punkty lub mniej lub dwa kolejne wyniki mniejsze od 10 punktów) <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • występowanie odpowiedzi na leczenie zdefiniowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie wyniku w skali

	<ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne ze zdefiniowaną grupą demograficzną (wiek 18- 65 lat , pacjenci z depresją oporną na leczenie) <p>Kryteria wykluczenia badań z przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania obejmujące populację w innym przedziale wiekowym, niż ustalony w kryteriach włączenia • przebyty uraz psychiczny lub fizyczny w historii choroby • współwystępowanie zespołu stresu pourazowego (ang. <i>post- traumatic stress disorder</i> – PTSD) • badania nierandomizowane, niekontrolowane • metaanalizy • badania przedkliniczne <p>Przeszukiwane bazy danych: PubMed, Clinicaltrials.gov – przeszukiwanie baz danych między październikiem 2021 r. a marcem 2022 r.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stymulacja rTMS (brak informacji o intensywności stymulacji) w okolicy lewej DLPFC, 10 Hz, 3000 pulsów/sesję, ≥ 15 sesji terapeutycznych <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie pozorowane 		<p>HAM- D w stosunku do wartości wyjściowej podczas ostatniej wizyty, ocena wyników w skali MADRS, zgłaszane przez pacjentów wyniki samooceny w skali CGI-S</p> <p>Ocena statusu funkcjonalnego na podstawie samooceny pacjenta za pomocą kwestionariusza SF- 36,</p> <p>Ocena jakości życia na podstawie samooceny pacjenta przy użyciu kwestionariusza Q-LES-Q.</p>
--	--	--	---

Wykaz skrótów:

ATHF – formularz historii leczenia przeciwdepresyjnego (ang. *Antidepressant Treatment History Form*), BSI-A - krótki inwentarz objawów – podskala kłęk (ang. *Brief Symptom Inventory–Anxiety Subscale*), CDRS-R – skala oceny depresji dziecięcej (ang. *Children’s Depression Rating Scale-Revise*), CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego ciężkości objawów (ang. *Clinical Global Impressions Scale – Severity*), C-SSRS – skala oceny nasilenia samobójstw Columbia (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*), DLPFC – grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. *dorsolateral prefrontal cortex*), DSM - klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), ECT – terapia elektrowstrząsowa (ang. *electroconvulsive therapy*), EQ-5D – Europejskie badanie jakości życia (ang. *European Quality of Life Five Dimension*), HAMD/HRSD – skala depresji Hamiltona (ang. *Hamilton depression rating scale*), HAMD17 - 17-punktowa skala depresji Hamiltona (ang. *17-item Hamilton depression scale*), HAMD24 - 24-punktowa skala depresji Hamiltona (ang. *24-item Hamilton depression scale*), IDS 30 - 30 elementowy inwentarz objawów depresyjnych (ang. *30-Item Inventory of Depressive Symptomatology*), iTBS – przerywana stymulacja theta-burst (ang. *intermittent theta burst stimulation*), L-DLPFC – lewa grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. *left-dorsolateral prefrontal cortex*), MADRS – skala oceny depresji Montgomery-Asberg (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), MINI – Mini Międzynarodowy Wywiad Neuropsychiatryczny (ang. *Mini International Neuropsychiatric Interview*), MINI KID – Mini Międzynarodowy Wywiad Neuropsychiatryczny dla Dzieci i Młodzieży (ang. *Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents*); PHQ-9 – kwestionariusz zdrowia pacjenta (ang. *Patient Health Questionnaire*), PLC – placebo, PTSD – zespół stresu pourazowego (ang. *post-traumatic stress disorder*), QIDS-SR - samoocena 16-elementowej szybkiej inwentaryzacji objawów depresji (ang. *Self-rated 16-item Quick Inventory of Depressive Symptoms*), QIDS-A17-SR - samoocena 17-elementowej szybkiej inwentaryzacji objawów depresji (ang. *Self-rated 17-item Quick Inventory of Depressive Symptoms*), RCT – badania kliniczne z randomizacją (ang. *randomized controlled trials*), RMT – spoczynkowy próg motoryczny (ang. *resting motor threshold*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*), TMS – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *transcranial magnetic stimulation*), VNS – stymulacja nerwu błędnego (ang. *vagus nerve stimulation*).

5.4 Punkty końcowe istotne dla problemu zdrowotnego

Wśród istotnych klinicznie punktów końcowych, wskazuje się trzy główne kategorie²⁷:

- punkty końcowe odnoszące się do remisji depresji wyrażone w skalach,
- punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie wyrażone w skalach,
- punkty końcowe odnoszące się do zmiany nasilenia objawów depresji wyrażone w skalach.

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia depresji lekoopornej rTMS vs terapia pozorowana, iTBS vs rTMS vs oraz 19-min rTMS, vs standardowa rTMS vs punkty końcowe zostały przedstawione w skalach: HAMD-17, HAMD- 24, MADRS, IDS-30, QIDS-SR, CGI-S, BSI-A, PHQ-9. Charakterystyka skal została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka skal

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza	Interpretacja wyniku/ Kierunek zmiany
Skala MADRS (ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>)	Skala depresji Montgomery-Asberg. Skala stosowana w psychiatrii ogólnej, najczęściej do oceny działania leków przeciwdepresyjnych. Skala depresji Montgomery-Asberg odgrywa bardzo ważną rolę w pomiarze stanu klinicznego chorego. Badanie składa się z 10 punktów ocenianych w skali od 0 do 6 punktów.	Ocena według skali MADRS: 0-11 pkt. – brak depresji, 12-19 pkt. – łagodna depresja 20-28 pkt. – umiarkowana depresja, 29-43 pkt. – ciężka depresja, 44-60 pkt. – bardzo ciężka depresja
Skala HAMD-17/ Skala HAMD-24 (ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>),	Skala lęku i depresji Hamiltona, powszechnie stosowana w psychiatrii ogólnej. Występuje w dwóch wersjach : 24-punktowa i 17-punktowa. Częściej stosuje się wersję 17-punktową z uwagi na fakt, iż cztery ostatnie pytania skali 24-punktowej nie wpływają na stopień nasilenia depresji. Pytania ocenia się w skali od 0 do 4 punktów.	Ocena w skali 17-punktowej: 0-7 pkt. – brak depresji 8-12 pkt. – łagodna depresja, 13-17 pkt. – umiarkowana depresja, 18-29 pkt. – ciężka depresja, 30-52 pkt – bardzo ciężka depresja Ocena w skali 24-punktowej: 0-9 pkt. – brak depresji 10-18 pkt – łagodna depresja 19-26 pkt – umiarkowana depresja 27-34 pkt. – ciężka depresja 35-75 pkt. – bardzo ciężka depresja
IDS-30/ IDS-SR (ang. <i>Inventory of Depressive Symptomatology/IDS-Self report</i>)	Inwentarz Symptomatologii Depresji (IDS). Służy do oceny nasilenia objawów depresji. Występuje w wersji kwestionariusza dla klinicysty (IDS-C-30) i samooceny pacjenta (IDS-SR30).	Stopień nasilenia objawów depresji według skali: 0-13 pkt – brak depresji 14-25 pkt – łagodna depresja 26-38 pkt – umiarkowana depresja 39-48 pkt – ciężka depresja 49-84 pkt – bardzo ciężka depresja
BSI-A (ang. <i>Brief Symptom Inventory-Anxiety Subscale</i>)	Krótki Spis Objawów, BSI, skrócona wersja Symptoms Checklist 90. BSI to 53-elementowy kwestionariusz obejmujący dziewięć wymiarów objawów depresji ocenianych w skali od 0 do 4. ²⁸	Wyniki są interpretowane przez porównanie z normami właściwymi dla wieku
QIDS-SR (ang. <i>Quick Inventory of Depressive Symptomatology</i>)	Szybki wykaz objawów depresyjnych QIDS-SR służy do oceny nasilenia objawów depresji. Składa się z 16 części. Każda część zawiera 4 stwierdzenia, z których zaznacza się jedno. Stwierdzenia te mają przypisane do siebie punkty od 0 do 3. Test QIDS-SR został opracowany przez Dr A. John Rush na podstawie IDS (Inventory of Depressive Symptomatology). ²⁹	Po zsumowaniu punktów określamy stopień nasilenia objawów depresji według skali: 0-5 pkt – brak depresji 6-10 pkt – łagodna depresja 11-15 pkt – umiarkowana depresja 16-20 pkt – ciężka depresja 21-27 pkt – bardzo ciężka depresja
CGI-S (ang. <i>Clinical Global Impression Scale</i>)	Skala CGI jest to narzędzie wykorzystywane w psychiatrii służące do oceny ciężkości choroby, poprawy i odpowiedzi na leczenie. Ocenę skali CGI dokonuje lekarz. Składa się z 3 komponentów CGI-S, CGI-I, mierzący odpowiedź na leczenie. Każdy z komponentów powinien być oceniany oddzielnie. Skala CGI-S jest siedmiopunktową skalą która	Ocena ciężkości choroby 1 = Prawidłowy 2 = Borderline psychicznie chory 3 = Lekko chory 4 = Umiarkowanie chory

²⁷ Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) Wersja 3.0, AOTMiT

²⁸ <https://www.studocu.com/pl/document/wyzsza-szkola-bankowa-w-poznaniu/psychologia-w-zarządzaniu/bsi-psi-wersja-oryginalna/35141779>

²⁹ <https://psychologiazaburzen.pl/qids-sr-test-na-depresje/>

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza	Interpretacja wyniku/ Kierunek zmiany
	służy do oceny ciężkości choroby pacjenta w momencie oceny, w stosunku do wcześniejszych doświadczeń klinicysty z pacjentami, którzy mają to samo rozpoznanie. ³⁰	5 = Wyraźnie chory 6 = Ciężko chory 7 = Wśród najbardziej skrajnie chorych pacjentów
PHQ-9 (ang. Patient Health Questionnaire)	Krótki kwestionariusz służący do oceny objawów depresji. PHQ- 9 jest powszechnie stosowany w gabinetach lekarskich lub terapeutycznych jako część rutynowych badań kontrolnych lub jako sposób monitorowania i oceny stanu zdrowia psychicznego. ³¹	Ocena według skali PHQ-9 0 do 4 punktów – brak/lub minimalna depresja 5-9 punktów – łagodna depresja, 10-14 punktów – umiarkowana depresja, 15-19 punktów – umiarkowanie ciężka depresja, ≥ 20 lub więcej punktów – ciężka depresja

5.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Dokonano oceny wiarygodności badań z randomizacją dla wnioskowanej terapii (O'Reardon 2007, George 2010, Blumberger 2018, Kito 2019, Fitzgerald 2020, Croarkin 2021) zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT w skali Cochrane (RoB2)

Study ID	Interwencja	Komparator	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
O'Reardon 2007	Standardowa rTMS	Terapia pozorowana						
George 2010	Standardowa rTMS	Terapia pozorowana						
Blumberger 2018	iTBS	Standardowa rTMS						
Fitzgerald 2020	iTBS	Standardowa rTMS						
Croarkin 2021	Standardowa rTMS	Terapia pozorowana						
Kito 2019	19-min. rTMS	Standardowa rTMS						

Niskie ryzyko Pewne zastrzeżenia Wysokie ryzyko

D1 - Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji

D2 - Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji

D3 - Kompletność danych

D4 - Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

D5- Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

Ocenę wiarygodności przeglądów systematycznych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2. Niska jakość przeglądów systematycznych nie pozwoliła na sformułowanie wiążących wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii TMS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

³⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2880930/>

³¹ <https://www.diagnozyka-umyslu.pl/kwestionariusz-phq-9>

Tabela 8. Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Pytanie	HQO 2016	Majumder 2021	Vogel 2022
P1	Tak	Tak	Tak
P2 [Kluczowa domena]	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
P3	Tak	Tak	Nie
P4 [Kluczowa domena]	Tak	Tak	Częściowo tak
P5	Tak	Tak	Tak
P6	Tak	Tak	Nie
P7 [Kluczowa domena]	Nie	Nie	Nie
P8	Tak	Tak	Częściowo tak
P9 [Kluczowa domena]	Częściowo TAK	NIE	NIE
	-	NIE	NIE
P10	Nie	Nie	Nie
P11 [Kluczowa domena]	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Uwzględniono jedynie badania RCT	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
P12	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
P13 [Kluczowa domena]	Tak	Tak	Nie
P14	Tak	Tak	Tak
P15 [Kluczowa domena]	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono Meta-analizy
P16	Nie	Tak	Tak
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	Niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

5.5.1 Ograniczenia jakości badań

Powyższą analizę skuteczności i bezpieczeństwa należy traktować z ostrożnością, ze względu na poniższe ograniczenia:

Badania pierwotne

- Przyjmowano różną definicję remisji w skali HAMD-17 w zależności od badania: <8 pkt (O'Reardon 2007, Blumberger 2018) lub 2 kolejne wyniki <10 pkt (George 2010);
- W badaniach Fitzgerald 2020 i Kito 2019 badana populacja obejmowała częściowo również pacjentów z chorobą dwubiegunową;
- Czas interwencji różnił się w poszczególnych badaniach i wynosił od 3 do 6 tygodni;
- Czas obserwacji w badaniach RCT był krótki, w zależności od badania okres follow up wynosił od 0 do 8 tyg.;
- W badaniu Croarkin 2021 nie przedstawiono wyników po 4 tyg. stosowania interwencji
- Z uwagi na zidentyfikowane ograniczenia włączonych do analizy badań pierwotnych nie przeprowadzono kumulacji ich wyników. Wyniki każdego z badań zaprezentowano oddzielnie oraz przeprowadzono analizę jakościową wyników.

Badania wtórne:

- Niska i krytycznie niska wiarygodność odnalezionych badań wtórnych zgodnie ze skalą AMSTAR 2;
- Badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądów systematycznych różniły się między sobą pod względem kilku kryteriów, w tym, badanej populacji (np. różnice w zakresie niepowodzenia wcześniejszych linii leczenia), liczby sesji terapeutycznych, liczby impulsów na sesję oraz narzędzi stosowanych do pomiaru skuteczność poszczególnych zabiegów, badanej populacji;

-
- Do przeglądu Majumder 2021 włączono badania niskiej wiarygodności – większość stanowiły opisy przypadków oraz opisy serii kilku/kilkunastu przypadków.

5.6 Wyniki przeglądu systematycznego

5.6.1. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W AKL dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczano (RR) i parametr bezwzględny (RD, NNT) z 95% przedziałami ufności. Liczbę NNT obliczano jedynie dla istotnych statystycznie różnic między grupami. W przypadku danych ciągłych w pierwszej kolejności podawano wyniki z badania (podane przez autorów). W dalszej kolejności obliczono średnią różnicę zmian (MD). W przypadku braku wyniku dla porównania interwencji i komparatora dokonywano własnych obliczeń. Ze względu na heterogeniczność badań, nie przeprowadzono metaanalizy ilościowej.

5.6.2. Wyniki analizy skuteczności w badaniach RCT

A Remisja depresji

Remisja depresji jest różnie definiowana w zależności od przyjętej skali. Definicje przedstawiono w Tabeli 8.

W badaniu O'Reardon 2007 w populacji dorosłych w wieku 18-70 lat nie wykazano istotnych statystycznie różnic w 2. i 4. tygodniu leczenia między grupą pacjentów leczoną rTMS a grupą kontrolną. Po 6 tyg. leczenia wskaźnik remisji był istotnie wyższy w ramieniu rTMS niż w ramieniu kontrolnym w skalach MADRS (14,2% vs 5,5%, $p < 0,05$) i HAMD-24 (17,4% vs 8,2%, $RR^* = 2,12$ (1,12; 4,02), $p = 0,022$). Ponadto w okresie 2 i 4 tyg. obserwacji w skali HAMD-17 HAMD-24 i MADRS oraz po 6 tyg. obserwacji w przypadku skali HAMD - 17 różnice między ramionami badania nie były istotne statystycznie.

W badaniu George 2010 u dorosłych pacjentów w wieku 18-70 lat poddanych 6 tygodniowej terapii rTMS zaobserwowano 3-krotnie większy wskaźnik remisji w skali HAMD-17 w porównaniu do pacjentów otrzymujących terapię pozorowaną – wynik istotny statystycznie w populacji ITT (11% vs 3%, $RR^* = 2,77$ (1,03; 7,46), $AdjOR = 4,18$ (1,32; 13,24) $p = 0,04$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9. Wyniki remisji w badaniach RCT, standardowa rTMS vs terapia pozorowana

Badanie	Definicja remisji	Populacja		Okres interwencji (tyg.)	Standardowa rTMS	Terapia pozorowana	Standardowa rTMS/ Terapia pozorowana		
					n*/N (%)	n*/N (%)	RR* (95% CI)	NNT	wartość p
Skala HAMD-17									
O'Reardon 2007	<8 pkt	Dorośli w wieku 18-70 lat		2 tyg.	5/155 (3,2%)	3/146 (2,1%)	RR*=1,57 (0,38; 6,45)	-	p*=0,532
				4 tyg.	11/155 (7,1%)	9/146 (6,2%)	RR*=1,15 (0,49; 2,7)	-	p*=0,746
				6 tyg.	24/155 (15,5%)	13/146 (8,9%)	RR*=1,74 (0,92; 3,28)	-	p*=0,088
George 2010	<3 pkt. lub 2 kolejne wyniki <10 pkt	Dorośli w wieku 18-70 lat	ITT – n=190	3 tyg.	6/92 (2,17%)	2/98 (2,04%)	RR=3,2 (0,66; 15,43)	-	P=0,148
			Populacja I n=154	6 tyg.		13/92 (14%)	5/98(5%)	RR*= 2,77 (1,03; 7,46) AdjOR= 4,18 (1,32; 13,24)	12
					10/72(14%)	4/82 (5%)	RR*=2,85 (95% CI: 0,93; 8,69) AdjOR= 4,92 (1,29; 18,76)	-	p=0,06
		Populacja II n=120				6/57(11%)	2/63 (3%)	RR*= 3,32 (0,7; 15,77)	-
Skala HAMD-24									
O'Reardon 2007	<11 pkt	Dorośli w wieku 18-70 lat		2 tyg	8/155 (5,2%)	4/146 (2,7%)	RR*=1,88 (0,58; 6,12)		p*=0,292
				4 tyg.	14/155 (9,2%)	12*/146 (8,2%)	RR*=1,1 (0,53; 2,3)		p*=0,802
				6 tyg.	27*/155 (17,4%)	12*/146 (8,2%)	RR*=2,12 (1,12; 4,02)	11	p*=0,022
Croarkin 2021			6 tyg.	14/48* (29,2)	16/55 (29,2)	RR=1,00 (0,55; 1,83)			
Skala MADRS									
O'Reardon 2007	<10 pkt	Dorośli w wieku 18-70 lat		2 tyg	6*/155 (3,9%)	3*/146 (2,1%)	RR*=1,88 (0,48; 7,39)		p*=0,364
				4 tyg.	11*/155 (7,1%)	9*/146 (6,2%)	RR*=1,15 (0,49; 2,7)		p*=0,746
				6 tyg.	(14,2%)	(5,5%)	-	-	p<0,05

Wykaz skrótów:

ITT- populacja intention to treat, NNT - liczba (pacjentów) konieczna do leczenia (ang. *number needed to treat*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), Populacja I- pacjenci którzy ukończyli leczenie zgodnie z protokołem przy <4 niekompletnych/opuszczonych sesjach rTMS, Populacja II- pacjenci którzy ukończyli leczenie zgodnie z protokołem przy <2 niekompletnych/opuszczonych sesjach rTMS.

* - obliczenia własne Agencji

Wyniki badania Blumberger 2018 wskazują, że zastosowanie protokołu iTBS w 4-tygodniowym okresie leczenia wiąże się z uzyskaniem nie gorszych wskaźników remisji niż w przypadku realizacji standardowego protokołu rTMS.

Tabela 10. Wyniki remisji w badaniu RCT „non-inferiority” iTBS vs standardowa rTMS

Badanie	Definicja remisji	Populacja		Okres interwencji (tyg.)	iTBS	rTMS	iTBS /rTMS	
					n/N (%)	n/N (%)	Estimated adjusted difference % (95% CI)	wartość p
Skala HAMD/HRDS-17								
Blumberger 2018	<8pkt	Dorośli w wieku 18-65 lat		4 tyg.	61/193(32%)	51/192(27%)	5,21(-2,41; 12,8)	p=0,0005

Badanie	Definicja remisji	Populacja	Okres interwencji (tyg.)	iTBS	rTMS	iTBS /rTMS	
				n/N (%)	n/N (%)	Estimated adjusted difference % (95% CI)	wartość p
Skala IDS-30							
Blumberger 2018	<13 pkt	Dorośli w wieku 18-65 lat	4 tyg.	48/193(25%)	49/192(26%)	-0,65 (-7,93; 6,60) p=0,017	
Skala QIDS-SR							
Blumberger 2018	<6pkt	Dorośli w wieku 18-65 lat	4 tyg.	50/190(26%)	32/189 (20%)	6,60 (-0,46; 13,70) p<0,0001	

Estimated adjusted difference (eAdjD) – wartości dodatnie wskazują na większą zmianę w grupie iTBS, wartości ujemne – na większą zmianę w grupie rTMA, wartości p wskazują na istotność odrzucenia hipotezy zerowej w odniesieniu do prognozy non-inferiority – zmiana o 2,25 pkt, 15% dla odsetków odpowiedzi na leczenie oraz 10% dla odsetków remisji

W badaniu Fitzgerald 2020 w populacji dorosłych w wieku 18-70 lat nie wykazano także istotnych statystycznie różnic w skali MADRS po 4 i 8 tygodniach leczenia między grupą pacjentów, u których zastosowano iTBS i rTMS. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Wyniki remisji w badaniu RCT, iTBS vs standardowa rTMS

Badanie	Definicja remisji	Populacja	Okres interwencji (tyg.)	iTBS	rTMS	iTBS /rTMS	
				n/N (%)	n/N (%)	Parametr względny (95% CI)	wartość p
Skala MADRS							
Fitzgerald 2020	<10pkt	Dorośli w wieku 18-70 lat	4 tyg.	3/36(8,3%)	5/38(13,2%)	RR*= 0,63 (0,16; 2,46) p=0,509	
			4 tyg. (ocena 8tyg)	3/36(8,3%)	5/38(13,2%)	RR*= 0,63 (0,16; 2,46) p=0,509	

W badaniu Kito 2019 w grupie, w której zastosowano standardową rTMS wskaźnik remisji wyniósł 46,7%, a w grupie z 19-min rTMS - 40,0%. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12. Wyniki remisji w badaniach RCT, standardowa rTMS vs 19-min rTMS

Badanie	Definicja remisji	Populacja	Okres interwencji (tyg.)	Standardowa rTMS	19-min rTMS	Standardowa rTMS/ 18,75min rTMS		
				n*/N (%)	n*/N (%)	RR* (95% CI)	NNT	wartość p
Skala QIDS-SR								
Kito 2019	≤5 pkt.	Dorośli w wieku 25-75 lat	6 tyg.	7/15 (46,7%)	6/15 (40%)	RR*= 1,17 (0,51; 2,66)	-	p*=0,713

* obliczenia własne Agencji

B. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie zdefiniowana została jako zmniejszenie o ≥50% względem wartości wyjściowej liczby punktów uzyskanych w danym kwestionariuszu oceny nasilenia objawów depresji.

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie rTMS vs terapia pozorowana oceniano w badaniu O'Reardon 2007. Autorzy badania wskazują, że skuteczność interwencji została potwierdzona w 4. tyg. leczenia w skali HAMD-17, HAMD- 24 oraz MADRS (p<0,05) i utrzymała się po 6 tyg. terapii (p<0,05).

Obliczenia własne Agencji nie potwierdziły istotnej statystycznie różnicy w zakresie odpowiedzi na leczenie pomiędzy rTMS a terapią pozorowaną ocenianej w skalach HAMD-24 (RR*=1,66 (0,96; 2,88); p=0,07) i MADRS (RR*=1,65 (0,93; 2,92) p=0,086) po 4 tyg., a także w skali HAMD-24 (RR*=1,58 (0,98; 2,55). p=0,059) po 6 tyg. leczenia. W związku z brakiem możliwości identyfikacji danych surowych nie było możliwe wykonanie własnych obliczeń potwierdzających skuteczność interwencji po 6 tyg. w skali MADRS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. Wyniki odpowiedzi na leczenie w badaniach RCT, rTMS vs terapia pozorowana

Badanie	Definicja odpowiedzi na leczenie	Populacja	Okres interwencji (tyg.)	rTMS	Terapia pozorowana	rTMS/ Terapia pozorowana		
				n*/N (%)	n/N (%)	RR* (95% CI)	NNT	wartość p
Skala HAMD-17								
O'Reardon 2007	≤50% punktów w stosunku do wartości bazowej	Dorośli w wieku 18-70 lat	2 tyg.	18*/155 (11,6%)	13*/146 (8,9%)	RR*=1,3 (0,66; 2,57)	-	p*=0,442
			4 tyg.	32*/155 (20,6%)	17*/146 (11,6%)	RR*=1,77 (1,03; 3,05)	NNT=12	p*=0,039
			6 tyg.	38*/155 (24,5%)	20*/146 (13,7%)	RR*=1,79 (1,09; 2,93)	NNT=10	p*=0,02
Skala HAMD-24								
O'Reardon 2007	≤50% punktów w stosunku do wartości bazowej	Dorośli w wieku 18-70 lat	2 tyg.	13*/155 (8,4%)	10*/146 (6,8%)	RR*=1,22 (0,55; 2,71)	-	p*=0,617
			4 tyg.	30*/155 (19,4%)	17*/146 (11,6%)	RR*=1,66 (0,96; 2,88)	-	p*=0,07 p**<0,05
			6 tyg.	37*/155 (23,9%)	22*/146 (15,1%)	RR*=1,58 (0,98; 2,55)	-	p*=0,059 p**<0,05
Croarkin 2021	≤50% punktów w stosunku do wartości bazowej	Młodzież 12-21 lat	6 tyg.	20/48 (41,7%)	20/55 (36,4%)	RR*=1,15 (0,71; 1,86)		
Skala MADRS								
O'Reardon 2007	≤50% punktów w stosunku do wartości bazowej	Dorośli w wieku 18-70 lat	2 tyg.	13*/155 (8,4%)	9*/146 (6,2%)	RR*=1,36 (0,6; 3,09)	-	p*=0,461
			4 tyg.	28*/155 (18,1%)	16*/146 (11,0%)	RR*=1,65 (0,93; 2,92)	-	p*=0,086 p**<0,05
			6 tyg.	- (23,9%)	- (12,3%)	-	-	p<0,05

* obliczenia własne Agencji

** dane z publikacji

Wyniki badania Blumberger 2018 wskazują, że zastosowanie protokołu iTBS w 4-tygodniowym okresie leczenia wiąże się z uzyskaniem nie gorszych wskaźników odpowiedzi niż w przypadku realizacji standardowego protokołu rTMS. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 14. Wyniki odpowiedzi na leczenie w badaniu RCT „non-inferiority”, iTBS vs standardowa rTMS

Badanie	Definicja odpowiedzi na leczenie	Populacja	Okres interwencji (tyg.)	iTBS	rTMS	iTBS /rTMS	
				n/N (%)	n/N (%)	Estimated adjusted difference % (95% CI)	wartość p
Skala HAMD/ HRDS-17							
Blumberger 2018	≤50% punktów w stosunku do wartości bazowej	Dorośli w wieku 18-65 lat	4 tyg.	95/193(49%)	91/192(47%)	1,83 (-6,55;10,2)	p=0,0005
Skala IDS-30							
Blumberger 2018	≤50% punktów w stosunku do wartości bazowej	Dorośli w wieku 18-65 lat	4 tyg.	76/193(39%)	76/192(40%)	-0,21(-8,40;8,00)	p=0,0015
Skala QIDS-SR							
Blumberger 2018	≤50% punktów w stosunku do	Dorośli w wieku 18-65 lat	4 tyg.	76/190(40%)	76/189(40%)	-0,21(-8,49; 8,10)	p=0,0017

Badanie	Definicja odpowiedzi na leczenie	Populacja	Okres interwencji (tyg.)	iTBS	rTMS	iTBS /rTMS	
				n/N (%)	n/N (%)	Estimated adjusted difference % (95% CI)	wartość p
	wartości bazowej						

* obliczenia własne Agencji

W badaniu Fitzgerald 2020 porównującym terapię rTMS z iTBS nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy skuteczności ocenianych interwencji mierzonych w skali MADRS

Tabela 15. Wyniki odpowiedzi na leczenie w badaniu RCT, iTBS vs standardowa rTMS

Badanie	Definicja odpowiedzi na leczenie	Populacja	Okres interwencji (tyg.)	iTBS	rTMS	iTBS /rTMS	
				n/N (%)	n/N (%)	RR(95% CI)	wartość p
Skala MADRS							
Fitzgerald 2020	≤50% punktów w stosunku do wartości bazowej	Dorośli w wieku 18-70 lat	4 tyg.	7/36(27,8%)	11/38(28,9%)	RR*= 0,67 (0,29; 1,54)	p=0,348
			4 tyg. (ocena 8 tyg.)	10/36(27,7%)	10/38(26,3%)	RR*= 1,06 (0,5; 2,23)	p=0,887

W badaniu Kito 2019 w grupie w której zastosowano standardowa rTMS wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 60%, a w grupie z 19-min rTMS – 46,7%. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabela 16.

Tabela 16. Wyniki odpowiedzi na leczenie w badaniach RCT, standardowa rTMS vs 18,75min rTMS

Badanie	Definicja odpowiedzi na leczenie	Populacja	Okres interwencji (tyg)/	Standardowa rTMS	18,75min rTMS	Standardowa rTMS/ 18,75min rTMS		
				n*/N (%)	n*/N (%)	RR* (95% CI)	NNT	wartość p
Skala Skala QIDS-SR								
Kito 2019	≤50% punktów w stosunku do wartości bazowej	Dorośli w wieku 25-75 lat	6 tyg.	9*/15 (60%)	7*/15 (46,7%)	RR*= 1,29 (0,65; 2,54)	-	p*=0,469

* obliczenia własne Agencji

C. Zmiana nasilenia objawów depresji

Za istotną klinicznie uznano różnicę między ramionami interwencji i komparatora przyjmowaną w badaniach: ≥3pkt w skali HAMD-17³², ≥ 5pkt w skali MADRS³³, ≥ 2 w skali CGI-S^{34,35}.

W badaniu O'Reardon 2007 wykazano zmniejszenie objawów depresji w ramieniu rTMS w porównaniu do grupy kontrolnej. Średnia ilość punktów uzyskana w skali HAMD-17 i HAMD-24 była istotnie statystycznie mniejsza po 4 i 6 tyg. leczenia. W tym okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w skali MADRS.

W badaniu George 2010 po 6 tyg. leczenia stwierdzono poprawę oceny depresji przy pomocy skali HAMD-17 średnio o 4,65 pkt w ramieniu rTMS, ale różnica między ramionami badania nie była istotna statystycznie,

³² National Collaborating Centre for Mental Health, National Institute for Health & Clinical Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: treatment and management. National clinical practice guideline 91. London: British Psychological Society, The Royal College of Psychiatrists, 2010.

³³ Tastevin M., Baumstarck K., et al. "Double cone coil rTMS efficacy for treatment-resistant depression: A prospective randomized controlled trial, Brain Stimulation", Volume 13, Issue 1, 2020, 256-258, ISSN 1935-861X,

³⁴ Turkoz I, Alphas L, Singh J, „Clinically meaningful changes on depressive symptom measures and patient-reported outcomes in patients with treatment-resistant depression”. Acta Psychiatr Scand. 2021 Mar;143(3):253-263. doi: 10.1111/acps.13260. Epub 2021 Jan 22.

³⁵ Busner J, Targum SD, Miller DS. The Clinical Global Impressions scale: errors in understanding and use. Compr Psychiatry. 2009 May-Jun;50(3):257-62. doi: 10.1016/j.comppsych.2008.08.005. Epub 2008 Oct 16.

natomiast istotne statystyczne różnice odnotowano w kwestionariuszu MADRS ($p=0,01$), CGI-S ($p=0,01$), IDS ($p=0,001$).

W okresie obserwacji nastąpiła poprawa objawów klinicznych depresji w populacji dzieci i młodzieży w wieku 12-21 lat (Croarkin 2021), ale wyniki nie były istotnie różne od wyników terapii pozorowanej po 6 tygodniach leczenia. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 17. Zmiana nasilenia objawów depresji w badaniach RCT, standardowa rTMS vs terapia pozorowana

Badanie	Populacja	Okres obserwacji (tyg.)	rTMS	Terapia pozorowana	rTMS/ Terapia pozorowana
			Średnia (SD)	Średnia (SD)	wartość p
Skala HAMD-17					
O'Reardon 2007	Dorośli w wieku 18-70 lat	Wartość wyjściowa	22,6 (3,3)	22,9 (3,5)	$p=0,508$
		4 tyg.	17,4 (6,5)	19,4 (6,5)	$p=0,006$
		6 tyg.	17,1 (7,7)	19,6 (7,0)	$p=0,005$
George 2010	Dorośli w wieku 18-70 lat	Wartość wyjściowa	26,26 (4,95)	26,51 (4,83)	-
		6 tyg.	21,61 (9,26)	23,38 (7,34)	$p=0,06$
Skala HAMD-24					
O'Reardon 2007	Dorośli w wieku 18-70 lat	Wartość wyjściowa	30,1 (5,0)	30,5 (4,9)	$p=0,568$
		4 tyg.	23,4 (8,9)	25,9 (8,8)	$p=0,012$
		6 tyg.	23,2 (10,6)	26 (9,4)	$p=0,015$
Croarkin 2021	Młodzież w wieku 12-21 lat	Wartość wyjściowa	28,8 (5,75)	29,5 (6,69)	-
		6 tyg.	18,1 (10,91)	19,2 (11,3)	$p=0,8$
Skala MADRS					
O'Reardon 2007	Dorośli w wieku 18-70 lat	Wartość wyjściowa	32,8 (6,0)	33,9 (5,7)	$p=0,036$
		4 tyg.	27 (11,1)	29,8 (10,1)	$p=0,057$
		6 tyg.	26,8 (12,8)	30 (10,8)	$p=0,058$
George 2010	Dorośli w wieku 18-70 lat	Wartość wyjściowa	29,48 (6,91)	29,81 (6,42)	-
		6 tyg.	24,59 (11,44)	27,75 (9,06)	$p=0,01$
Skala CGI-S					
George 2010	Dorośli w wieku 18-70 lat	Wartość wyjściowa	4,62 (0,70)	4,63 (0,69)	-
		6 tyg.	3,96 (1,14)	4,30 (0,87)	$p=0,01$
Skala IDS					
George 2010	Dorośli w wieku 18-70 lat	Wartość wyjściowa	40,98 (9,27)	40,07 (9,81)	-
		6 tyg.	32,56 (15,40)	36,70 (13,91)	$p=0,001$

Wykaz skrótów:

ITT- populacja *intention to treat*, Populacja I- pacjenci którzy ukończyli leczenie zgodnie z protokołem przy <4 niekompletnych/opuszczonych sesjach rTMS, Populacja II- pacjenci którzy ukończyli leczenie zgodnie z protokołem przy <2 niekompletnych/opuszczonych sesjach rTMS, RR* - obliczenia własne agencji; MD* - obliczenia własne agencji.

W badaniu Blumberger 2018 wykazano zmniejszenie nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17 po 4 tyg. leczenia średnio o 10,1 pkt w ramieniu rTMS i 10 pkt w ramieniu iTBS, a po 16 tygodniach obserwacji o 9,4 pkt w ramieniu rTMS i 9,8 w ramieniu iTBS.. Również wyniki dla pozostałych skal i okresów wskazują że iTBS jest nie gorszy niż rTMS. Wyniki przedstawiono w Tabeli 18

Tabela 18. Zmiana nasilenia objawów depresji w badaniu RCT „non-inferiority”, iTBS vs rTMS

Badanie	Populacja	Okres interwencji (tyg.)/ okres obserwacji (tyg.)	iTBS	rTMS	iTBS/rTMS	
			Średnia (SD)	Średnia (SD)	Estimated adjusted difference (95% CI)	wartość p
Skala HAMD/HRDS-17						
Blumberger 2018	Dorośli w wieku	Wartość wyjściowa	23,4 (4,3)	23,5 (4,4)	-	

Badanie	Populacja	Okres interwencji (tyg.)/ okres obserwacji (tyg.)	iTBS	rTMS	iTBS/rTMS	
			Średnia (SD)	Średnia (SD)	Estimated adjusted difference (95% CI)	wartość p
	18-65 lat	4 tyg./4 tyg.	13,4 (7,9)	13,4 (7,8)	0,103 (-1,16; 1,36)	p=0,0011
		4 tyg./5 tyg.	13,2 (8,1)	13,5 (8,0)	0,346 (-1,00; 1,69)	p=0,0008
		4 tyg./8 tyg.	13,8 (8,5)	13,6 (7,9)	-0,273 (-1,74; 1,19)	p=0,013
		4 tyg./16 tyg.	13,6 (8,5)	14,1 (8,6)	0,349 (-1,23; 1,97)	p=0,0043
Skala IDS-30						
Blumberger 2018	Dorośli w wieku 18-65 lat	Wartość wyjściowa	38,7 (9,7)	40,1 (10,5)	-	-
		4 tyg./4 tyg.	24,5 (14,6)	24,5 (14,5)	-0,914 (-3,07; 1,25)	p=0,15
		4 tyg./5 tyg.	23,9 (14,6)	24,5 (15,3)	-0,135 (-2,52; 2,25)	p=0,072
		4 tyg./8 tyg.	24,8 (15,6)	25,6 (16,6)	-0,117 (-2,89; 2,66)	p=0,1
		4 tyg./16 tyg.	23,2 (14,6)	24,9 (16,1)	0,809 (-2,17; 3,79)	p=0,046
Skala QIDS-SR						
Blumberger 2018	Dorośli w wieku 18-65 lat	Wartość wyjściowa	17,0 (5,2)	17,4 (3,9)	-	-
		4 tyg./4 tyg.	10,6 (6,1)	10,9 (6,1)	0,159 (-0,81; 1,12)	p<0,0001
		4 tyg./5 tyg.	10,3 (6,1)	10,7 (6,5)	0,217 (-0,86; 1,29)	p<0,0001
		4 tyg./8 tyg.	11,0 (6,5)	11,0 (6,9)	-0,014 (-1,27; 1,24)	p=0,0018
		4 tyg./16 tyg.	10,9 (6,4)	11,1 (6,6)	-0,528 (-1,79; 0,73)	p=0,012
Skala BSI-A						
Blumberger 2018	Dorośli w wieku 18-65 lat	Wartość wyjściowa	9,6 (5,3)	10,5 (5,4)	-	-
		4 tyg./4 tyg.	6,4 (5,1)	7,1 (5,5)	0,155 (-1,16; 1,36)	p<0,0001

Autorzy badania Fitzgerald 2020 wskazują, że brak jest istotnych statystycznie różnic między ramionami iTBS i rTMS w zmianach nasilenia depresji określonych za pomocą skal MADRS i QIDS-SR w czasie trwania obserwacji.

Tabela 19. Zmiana nasilenia objawów depresji w badaniu RCT, iTBS vs rTMS

Badanie	Populacja	Okres interwencji (tyg.)/ okres obserwacji (tyg.)	iTBS	rTMS	iTBS/rTMS/
			Średnia (SD)	Średnia (SD)	wartość p
Skala QIDS-SR					
Fitzgerald 2020	Dorośli w wieku 18-70 lat	Wartość wyjściowa	17,0 (5,2)	16,9 (4,6)	bd
		4 tyg./4 tyg.	11,4 (4,9)	10,0 (6,5)	bd
		4 tyg./8 tyg.	9,7(3,7)	9,7 (7,2)	bd
MADRS					
Fitzgerald 2020	Dorośli w wieku 18-70 lat	Wartość wyjściowa	33,6 (5,2)	31,9 (6,7)	bd
		4 tyg/ 4 tyg.	25,3 (10,6)	22,8 (10,0)	bd
		4 tyg./8 tyg.	25,8 (11,0)	21,6 (12,6)	bd

W badaniu Kito 2019 zaobserwowano zmniejszenie nasilenia depresji w skali QIDS-SR i PHQ-9 po 4 i 6 tyg. obserwacji niezależnie od zastosowanego protokołu rTMS. Nie było istotnej statystycznie różnicy w średnich zmianach nasilenia depresji pomiędzy ramionami badania. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabela 17.

Tabela 20. Wyniki nasilenia objawów depresji w badaniach RCT, standardowa rTMS vs 19-min rTMS

Badanie	Populacja	Okres interwencji (tyg.)	Standardowa rTMS	18,75min rTMS	Standardowa rTMS vs 18,75min rTMS
			Średnia (SD)	Średnia (SD)	wartość p
Skala QIDS-SR					
Kito 2019	Dorośli w wieku 25-75 lat	Wartość wyjściowa	13,5 (2,6)	14,2 (2,9)	p=0,48
		4 tyg.	7,7 (4,1)	8,3 (5,2)	p=0,76
		6 tyg.	6,1 (4,0)	7,3 (5,7)	p=0,55
Skala PHQ-9					
Kito 2019	Dorośli w wieku 25-75 lat	Wartość wyjściowa	14,9 (3,8)	14,5 (5,1)	p=0,78
		4 tyg.	8,5 (4,3)	9,7 (6,6)	p=0,57
		6 tyg.	7,2 (4,5)	7,9 (7,3)	p=0,76

5.6.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach RCT

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z przeczaskową stymulacją magnetyczną, zaobserwowanymi w badaniach RCT były: bóle głowy, ból lub dyskomfort w miejscu stymulacji, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i nudności, bóle mięśni, mimowolne skurcze mięśni oraz parestezje.

W badaniu O'Reardon 2007 wykazano 9-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia bólu lub dyskomfortu w miejscu stymulacji, 7-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia mimowolnych skurczów mięśni, 13-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia przeczulicy skóry oraz 12-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu rTMS w porównaniu z terapią pozorowaną.

W pozostałych badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wystąpieniu zdarzeń niepożądanych między ramionami interwencji i komparatora.

Wyniki szczegółowe przedstawiono Tabela 19.

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa w badaniach RCT

Zdarzenia niepożądane	Badanie	rTMS	Terapia pozorowana	iTBS	Współczynnik RR, 95%CI), wartość p, NNT
		n*/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
Ból głowy	George 2010	29/92 (32)	23/98(23)	-	RR=1,34 (95% CI: 0,84; 2,14) p>0,05
	Croarkin 2021	17/54 (31,5)	10/58 (17,2)	-	RR= 1,83 (95% CI: 0,92; 3,63) p>0,05
	Blumberger 2018	131/204 (64)	-	136/208(65)	RR= 0,98 (95% CI: 0,85; 1,13) p>0,05
	Fitzgerald 2020	7/38 (18,4)	-	12/36 (33,3)	RR= 0,55 (95% CI: 0,25; 1,25) p>0,05
Ból lub dyskomfort w miejscu stymulacji	O'Reardon 2007	77/165 (46,67)	8/158 (5,06)	-	RR= 9,22 (95% CI: 4,6; 18,46) p<0,05 NNT =3
	George 2010	17/92(18)	10/98 (10)	-	RR= 2,02 (95% CI: 0,99; 4,12) p>0,05
	Croarkin 2021	2/54 (3,7)	0/58 (0)	-	RR= 5,36 (95% CI: 0,26; 109,26) p>0,05
	Fitzgerald 2020	6/38 (15,8)	-	4/36 (11,1)	RR= 1,42 (95% CI: 0,44; 4,63) p>0,05

Zdarzenia niepożądane	Badanie	rTMS	Terapia pozorowana	tTBS	Współczynnik RR, 95%CI, wartość p, NNT
		n*/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	Kito 2019	10/30 (33,3) (w tym 3 w ramieniu 18,75 rTMS)	-	-	-
Aura migrenowa	Blumberger 2018	3/204 (1)	-	4/208 (2)	RR=0,76 (95% CI: 0,17; 3,37) p>0,05
Ból oczu	O'Reardon 2007	10/165 (6,1)	3/158 (1,9)	-	RR= 3,19 (95% CI: 0,89; 11,38) p>0,05
	Croarkin 2021	3/54 (5,6)	0/58 (0)	-	RR= 7,51 (95% CI: 0,4; 142,09) p>0,05
Ból twarzy/ Mimowolne skurcze mięśni twarzy/ Parestezje	O'Reardon 2007	11/165 (6,7)	5/158 (3,2)	-	RR= 2,11 (95% CI: 0,75; 5,93) p>0,05
	Croarkin 2021	4/54 (7,4)	1/58 (1,7)	-	RR= 4,3 (95% CI: 0,5; 37,24) p>0,05
Ból w okolicy szyi lub pleców	Croarkin 2021	3/54(5,6)	3/58 (5,2)	-	1,07 (95% CI: 0,23; 5,09) p>0,05
	Blumberger 2018	7/204 (3)	-	6/208 (3)	1,19 (95% CI: 0,41; 3,48) p>0,05
Bóle mięśni/mimowolne skurcze mięśni /parestezje	O'Reardon 2007	34/165 (20,6)	5/158 (3,2)	-	RR= 6,51 (95% CI: 2,61; 16,23) p<0,05 NNT=6
	George 2010	4/92 (4)	5/98 (5)	-	RR=0,85 (95% CI: 0,24; 3,08) p>0,05
	Croarkin 2021	2/54 (3,7)	0/58 (0)	-	RR=5,36 (95% CI: 0,26; 109,26) p>0,05
Zaburzenia czucia powierzchniowego/ przeczulica skóry	O'Reardon 2007	14/165(8,5)	1/158 (0,6)	-	RR=13,41 (95% CI: 1,78; 100,76) p<0,05 NNT= 13
	George 2010	1/92 (1)	1/98 (1)	-	RR= 1,07 (95% CI: 0,07; 16,78) p>0,05
	Blumberger 2018	2/204 (1)	-	4/208 (2)	RR= 0,51 (95% CI: 0,09; 2,75) p>0,05
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	O'Reardon 2007	12/165 (7,3)	1/158 (0,6)	-	RR= 11,49 (95% CI: 1,51; 87,34) p<0,05 NNT=11
	George 2010	6/92 (7)	3/98 (3)	-	RR= 2,13 (95% CI: 0,55; 8,27) p>0,05
Nudności	Croarkin 2021	6/54(11,1)	3/58(5,7)	-	RR= 2,15 (95% CI: 0,57; 8,17) p>0,05
	Blumberger 2018	22/204 (11)	-	14/208 (7)	RR= 1,6 (95% CI: 0,84; 3,04) p>0,05
Wymioty	Croarkin 2021	3/54(5,6)	2/58(3,4)	-	RR= 1,61 (95% CI: 0,28; 9,27) p>0,05

Zdarzenia niepożądane	Badanie	rTMS	Terapia pozorowana	iTBS	Współczynnik RR, 95%CI), wartość p, NNT
		n*/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	Blumberger 2018	1/204 (<1)	-	1/208 (<1)	RR= 1,02 (95% CI: 0,06; 16,19) p>0,05
Zawroty głowy	George 2010	2/92 (2)	2/98 (2)	-	RR= 1,07 (95% CI: 0,15; 7,41) p>0,05
	Blumberger 2018	8/204 (4)	-	18/208 (9)	RR= 0,45 (95% CI: 0,2; 1,02) p>0,05
Szumy uszne	Blumberger 2018	1/204 (<1)	-	3/208 (1)	RR= 0,34 (95% CI: 0,04; 3,24) p>0,05
Ataki paniki	Croarkin 2021	2/54 (3,7)	0/58 (0)	-	RR= 5,36 (95% CI: 0,26; 109,26) p>0,05
Myśli samobójcze	Croarkin 2021	2/54 (3,7)	2/58 (3,7)	-	RR= 1,07 (95% CI: 0,16; 7,36) p>0,05
Lęk lub pogorszenie depresji	George 2010	6/92 (7)	8/98 (8)	-	RR= 0,8 (95% CI: 0,29; 2,21) p>0,05
	Blumberger 2018	8/204 (4)	-	9/208 (4)	RR= 0,91 (95% CI: 0,36; 2,3) p>0,05
Bezsennaść	George 2010	7/92(7,6)	10/98 (10)	-	RR= 0,75 (95% CI: 0,3; 1,88) p>0,05
	Croarkin 2021	2/54 (3,7)	0/58 (0)	-	RR= 5,36 (95% CI: 0,26; 109,26) p>0,05
	Blumberger 2018	14/204 (7)	-	10/208 (5)	RR= 1,43 (95% CI: 0,65; 3,14) p>0,05
Zmęczenie	George 2010	5/92 (5)	4/98 (4)	-	RR= 1,33 (95% CI: 0,37; 4,81) p>0,05
	Blumberger 2018	14/204 (7)	-	16/208 (8)	RR= 0,89 (95% CI: 0,45; 1,78) p>0,05
Infekcje/zakażenia	Croarkin 2021	2/54(3,7)	0/58(0)	-	RR= 5,36 (95% CI: 0,26; 109,26) p>0,05
	Blumberger 2018	47/204 (23)	-	46/208 (22)	RR= 1,04 (95% CI: 0,73; 1,49) p>0,05
Inne*	George 2010	18/92 (20)	15/98 (15)	-	RR= 1,28 (95% CI: 0,69; 2,38) p>0,05

*nieskategoryzowane w danym badaniu

5.6.4 Wyniki i wnioski opracowań wtórnych włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność terapii rTMS u dorosłych z depresją oporną na leczenie (Vogel 2022, Majumder 2021) oraz dzieci i młodzieży z dużą depresją (HQO 2016).

Tabela 22. Wyniki i wnioski z opracowań wtórnych

Publikacja	Wyniki i wnioski	Ograniczenia
<p>Vogel 2022</p>	<p>Podsumowanie wyników:</p> <ul style="list-style-type: none"> w badaniu George 2010 stymulacja rTMS w trakcie 15 sesji terapeutycznych istotnie <u>zwiększała</u> szanse uzyskania remisji (14% w porównaniu do 5%) obniżając jednocześnie sumaryczny wynik punktacji wg. skali oceny depresji MADRS (29.48 w porównaniu do 24.59) <u>szczegółowy</u> opis metodyki i wyników przedstawiono w oddzielnej części niniejszego Opracowania (rozdział 5.) badanie Solvason 2014 wykazało, że zastosowanie stymulacji rTMS istotnie poprawiło <u>uzyskiwane</u> wyniki punktacji kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 w podskali dotyczącej ogólnego stanu zdrowia, zdrowia psychicznego i oceny funkcjonowania w wymiarze psychicznym – punktacja wyników po 4 tygodniach p=0,025 i po 6 tygodniach p=0,043. Szczegółowy wykaz wartości p dla ocenianych komponentów w poszczególnych fazach badania: - faza zaślepienia: ogólny stan zdrowia p=0,049, komponent psychiczny p=0,025; - faza <i>open-label</i>: ogólny stan zdrowia p<0,001, zdrowie emocjonalne p=0,005, komponent psychiczny p<0,001; 24-tygodniowa faza trwałości (ang. <i>durability</i>): zdrowie ogólne p=0,680, zdrowie emocjonalne p=0,606, komponent psychiczny p=0,936. <p>Podsumowanie wniosków: <i>/Wnioski Autorów przeglądu odnoszące się do wszystkich badań włączonych do przeglądu/</i></p> <ul style="list-style-type: none"> w celu oceny poprawy stanu psychicznego pacjenta po zastosowaniu stymulacji rTMS w badaniach włączonych do niniejszego przeglądu wykorzystywano różnego rodzaju kwestionariusze i skale pomiarowe oceny nasilenia zaburzeń depresyjnych (MADRS, HAMD, BDI, Q-LES-Q i SF-36). Wydaje się, że o ile za pomocą powyższych narzędzi można lepiej ocenić siłę wpływu depresji na funkcjonowanie pacjenta, o tyle brak jednolitości protokołów włączonych do przeglądu badań utrudnia uogólnianie uzyskanych wyników i wykorzystywanie ich jako punktu odniesienia w praktyce klinicznej; jednocześnie brakuje standardowego, ujednoliconego protokołu klinicznego dla stymulacji rTMS pod względem liczby impulsów na sesję i całkowitej liczby sesji. Liczba sesji stymulacji rTMS we włączonych do przeglądu badaniach wahała się od 10 do 20 (lub brakowało danych na ten temat), z kolei liczba impulsów wykorzystywanych w trakcie stymulacji rTMS od 1600 do 4000 przy stymulacji jednostronnej i od 720 do 2100 impulsów przy stymulacji dwustronnej; <p>Analiza przedmiotowego przeglądu wskazuje jedynie na potencjalną możliwość korzyści, z jakimi stymulacja rTMS w ocenianym protokole klinicznym może być związana w grupie osób z depresją oporną na leczenie.</p>	<p>Badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego różniły się między sobą pod względem kilku kryteriów, w tym liczby nieudanych prób leków przeciwdepresyjnych stosowanych wśród pacjentów, liczby sesji terapeutycznych, liczby impulsów na sesję oraz narzędzi stosowanych do pomiaru skuteczności poszczególnych zabiegów.</p>
<p>HQO 2016 Health Quality Ontario</p>	<p><u>Podsumowanie wyników:</u> rTMS vs terapia pozorowana</p> <p>I rz. p.k. - Średnia ważona różnica (WMD) wyników oceny nasilenia depresji w skali Hamiltona w badaniu O'Reardon 2007 wyniosła 2,2 pkt. (95%CI 0,37; 4,03), a w badaniu George 2010 1,52 pkt. (-1,19; 4,23). (Tj. terapia rTMS zmniejszyła wyniki nasilenia depresji średnio o odpowiednio: 2,2 punktu i 1,52 punktu więcej niż terapia pozorowana).</p> <p>Standaryzowana średnia różnica (SMD) wyników oceny nasilenia depresji mierzonej w HRSD w badaniu O'Reardon 2007 wyniosła 0,27 (95% CI 0,04; 0,50), a w badaniu George 2010 0,16 (0,12; 0,45)</p> <p>II rz. p.k.</p> <p>Wskaźnik remisji: rTMS vs terapia pozorowana: RR = 1,74 (95%CI 0,92; 3,28) RD = 0,07 (95%CI -0,01; 0,14) (O'Reardon 2007) RR= 2,77 (95%CI 1,03; 7,46) RD = 0,09 (95%CI 0,01; 0,17) (George 2010)</p> <p>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie rTMS vs terapia pozorowana RR= 1,79 (95%CI 1,09; 2,93) RD = 0,11 (95%CI 0,02; 0,20) (O'Reardon 2007) RR= 2,98 (95%CI 1,12; 7,95) RD=0,1 (95%CI 0,02; 0,19) (George 2010)</p> <p>rTMS vs elektrowstrząsy (Uwaga: badania włączone do analizy nie są zgodne z wnioskowanymi protokołami, wyniki przedstawiono w celach poglądowych)</p>	<p>Badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego różniły się między sobą pod względem kilku kryteriów, w tym, liczby sesji terapeutycznych, liczby impulsów na sesję oraz narzędzi stosowanych do pomiaru skuteczności poszczególnych zabiegów</p>

Publikacja	Wyniki i wnioski	Ograniczenia
	<p>Znacznie większą poprawę wyników depresji uzyskano po leczeniu EW niż po leczeniu rTMS, a oszacowanie efektu było również istotne klinicznie (WMD 5,97, 95% CI 0,94– 11,0, P = .020). Standaryzowana średnia różnica wyniosła 0,67 (95%CI 0,10–1,23, p = 0,021).</p> <p>Wzrost korzyści (różnica ryzyka dla remisji lub odpowiedzi) w remisji dla rTMS w porównaniu z ECT wyniósł 15% (95% CI-0,14-0,44, P = .310) na korzyść ECT. W przypadku odpowiedzi wzrost korzyści wyniósł 29% (95% CI 0,07-0,5, P = .010) na korzyść ECT.</p> <p><u>Wnioski autorów:</u> rTMS ma niewielki krótkoterminowy wpływ na poprawę wyników nasilenia depresji w porównaniu z terapią pozorowaną, a korzyść kliniczna rTMS jest gorsza niż w przypadku terapii ECT.</p>	
Majumder 2021	<p>Podsumowanie wyników</p> <p><i>/Uwzględniono wyłącznie wyniki badań wymienionych powyżej, w których parametry rTMS były zgodne z wnioskowaną interwencją a różnice występowały jedynie w odniesieniu do liczby sesji/</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Croarkin_2020 (RCT) – szczegółowy opis metodyki i wyników przedstawiono w oddzielnej części niniejszego Raportu (rozdział 5.) • Croarkin_2016 (opis serii przypadków, N=10, wiek 13-17 lat, duża depresja oporna na leczenie, po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia, wszyscy pacjenci otrzymywali równoległe farmakologiczne leczenie przeciwdepresyjne): ~33,5% poprawa w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów w skali CDRS-R po leczeniu oraz 45,6% poprawa po 6 miesiącach • Wall_2011 (opis serii przypadków, N=8, wiek 14-18 lat, duża depresja oporna na leczenie, po niepowodzeniu co najmniej dwóch linii leczenia, w okresie badania stosowano leczenie przeciwdepresyjne): ~50% poprawa w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali i QIDS A17 po 30 sesjach względem stanu wyjściowego • Wall_2013 (opis serii przypadków, N=18, średnia wieku: 16 lat, duża depresja po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia): zmniejszenie nasilenia objawów depresji (brak szczegółowych informacji odnośnie wyników) oraz istotna poprawa pamięci w zakresie 2 domen CAVLT (pamięć natychmiastowa i opóźnione przypominanie) • Wall_2016 (opis serii przypadków, N=10, depresja oporna na leczenie, po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia, w okresie badania stosowano leczenie przeciwdepresyjne – SSRI lub SNRI): poprawa w zakresie średniej liczby punktów w skalach: CDRSR, QIDS-A17-SR, and CGI-S po 20 sesjach, po 30 sesjach oraz po 6 miesiącach • Yang_2014 (opis serii przypadków, N=6, wiek: 15-21 lat, duża depresja oporna na leczenie, po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia, brak informacji o stosowanym równoległym leczeniu farmakologicznym): 68% zmniejszenie liczby punktów w skali HAMD, 84% zmniejszenie liczby punktów w skali BDI oraz 78% zmniejszenie liczby punktów w skali HAMD <p>Wnioski:</p> <p><i>/Wnioski Autorów przeglądu odnoszące się do wszystkich badań włączonych do przeglądu/</i></p> <p>rTMS może być użyteczną metodą leczenia wspomagającego (<i>add-on treatment</i>) w przypadku dzieci i młodzieży z dużą depresją, po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia farmakologicznego. Dostępne dane są jednak ograniczone.</p> <p>Pomimo ograniczeń, większość badań wskazuje, że rTMS stosowana u dzieci i młodzieży jest procedurą bezpieczną a ryzyko wystąpienia drgawek i objawów hipomanii związanych z leczeniem jest bardzo niskie.</p> <p>rTMS stosowany jako samodzielna interwencja w leczeniu dzieci i młodzieży z dużą depresją, oporną na leczenie nie wykazał skuteczności w porównaniu z placebo.</p>	<p>☒ Wysoka heterogeniczność włączonych badań pod względem:</p> <ul style="list-style-type: none"> o stosowanej interwencji (różne parametry rTMS, różna liczba sesji, stosowanie rTMS jako samodzielnej terapii lub jako terapia dodana do leczenia farmakologicznego) o populacji (różnice w zakresie niepowodzenia wcześniejszych linii leczenia) o metodyki badań <p>☒ Niska wiarygodność włączonych badań – - większość stanowiły opisy przypadków oraz opisy serii kilku/kilkunastu przypadków</p>

Wykaz skrótów:

BDI – skala depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*), CAVLT - test uczenia się dzieci metodą słuchowo – werbalną (ang. *Children's Auditory Verbal learning test*), CDRS-R - skala oceny depresji dziecięcej (ang. *Children's Depression Rating Scale-Revise*), CGI-S - skala ogólnego wrażenia klinicznego ciężkości objawów (ang. *Clinical Global Impressions Scale – Severity*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HAMD - skala depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Depression Scale*), MADRS - skala oceny depresji Montgomery-Asberg (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), RCT – badania kliniczne z randomizacją (ang. *randomized controlled trials*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*), SF-36 – Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *Quality of life SF-36 questionnaire*), SMD – standaryzowana średnia różnica, SNRI - Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny I noradrenaliny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*), SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*), QIDS-A17-SR – samoocena 17-elementowej szybkiej inwentaryzacji objawów depresji

(ang. *Self rated 17-item Quick Inventory of Depressive Symptoms*), Q-LES-Q - kwestionariusz oceny jakości życia: zawodowego, radości i zadowolenia (ang. *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*), WMD - średnia ważona różnica (ang. *weighted mean difference*).

5.6.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszania zdarzeń niepożądanych, dnia 16.10.2022 r. dokonano przeglądu dostępnych baz danych zawierających zgłoszenia wyrobów medycznych do przeczaskowej stymulacji magnetycznej (TMS).

W celu odnalezienia wyników przeszukano następujące bazy:

- Polska, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) <http://urpl.gov.pl/pl>;
- USA, Food and Drug Administration (FDA) <https://www.fda.gov/>;
- Kanada, Search Medical Device Incidents (SMDI) <https://hpr-rps.hres.ca/>;
- Wielka Brytania, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) <https://www.gov.uk/>;
- Australia, The Therapeutic Goods Administration (TGA) <http://apps.tga.gov.au/>;

Tabela 23. Zgłoszenia dotyczące wyrobów medycznych do przeczaskowej stymulacji magnetycznej (TMS) w przeszukanych bazach

Kraj, baza	Szczegóły
Stany Zjednoczone, Food and Drug Administration (FDA) https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRES/res.cfm?id=81035 dostęp: 16.10.2022 r.	Odnaleziono jeden komunikat z dnia 27 maja 2009 r. dotyczący bezpieczeństwa urządzenia do terapii TMS klasy 2 System terapii NeuroStar TMS, który służy do nieinwazyjnego leczenia depresji (wykorzystuje wysoce skoncentrowane, pulsujące pola magnetyczne do stymulowania funkcji w docelowych regionach mózgu). W komunikacie poinformowano, że urządzenie może mieć otwarty obwód. Oznacza to, że podczas stosowania, może powodować wyładowania łukowe i uszkodzenia cieplne cewki zabiegowej, co może wiązać się z ryzykiem niewielkiego poparzenia skóry głowy u pacjentów. Firma Neuronetics Inc. powiadomiła odbiorców o problemie oraz wskazała jakie działania konsumenci powinni podjąć w odpowiedzi na wycofanie urządzenia.
Kanada, Search Medical Device Incidents (SMDI) https://hpr-rps.hres.ca/mdi_results.php?q=magpro%20x100 dostęp: 16.10.2022 r.	Odnaleziono 3 wyniki incydentów dotyczące urządzenia MagPro X100/R30 Magnetic Stimulator System. Dwa incydenty (z 06.2005 r.) były związane z wadą cewki urządzenia do stymulacji, która mogła skutkować urazem lub zgonem pacjenta. Incydent zakwalifikowano jako problem z wyrobem medycznym wpływający na efekt zdrowotny. Jeden przypadek (zgłoszony w 2009 r.) dotyczył problemu z urządzeniem jako całości i został zakwalifikowany jako minimalny lub całkowity brak negatywnych konsekwencji dla zdrowia. Szczegółowy spis wyników przedstawiono w załącznikach do niniejszego raportu 10.2 Zgłoszenia działań niepożądanych – Kanada

Wykaz skrótów:

FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*), rTMS – powtarzalna przeczaskowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*), TMS – przeczaskowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*).

5.7. Podsumowanie

5.7.1 Komentarz Agencji.

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa 3 wnioskowanych protokołów TMS:

- rTMS (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*) w okolicy L- DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10 Hz, 4 s on, 26 s off; 3000 pulsów/sesja), całkowity czas trwania 37,5 min; 20 sesji (**standardowa rTMS**)
- iTBS (ang. *intermittent theta burst stimulation*) w okolicy L-DLPFC (120% RMT, salwy tripletów o częstotliwości 50 Hz powtarzane z częstotliwością 5 Hz, 2 s on, 8 s off, 600 bodźców/sesja), czas trwania 3 min 9 s; 20 sesji. (**iTBS**)
- 10 Hz rTMS w okolicy L-DLPFC 120% RMT, częstotliwość 10Hz, 4 s on, 11 s off; 3000 pulsów/sesja), całkowity czas trwania 19 min; 20 sesji. (**19-min. rTMS**)

Analizę kliniczną oparto na wynikach 6 badaniach RCT, w tym 3 badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo rTMS w porównaniu z terapią pozorowaną w leczeniu dużej depresji opornej na leczenie ze wstrzymanym leczeniem farmakologicznym (O'Reardon 2007, George 2010, Croarkin 2021), 2 badania RCT w których badano skuteczność i bezpieczeństwo iTBS w porównaniu ze standardową terapią rTMS w leczeniu dużej depresji opornej na leczenie w połączeniu z kontynuacją leczenia farmakologicznego: (Blumberger 2018 – *non-inferiority*, Fitzgerald 2020) oraz 1 badanie RCT, którego celem była ocena skuteczności konwencjonalnego 37,5-minutowego vs 18,75-minutowego protokołu rTMS nad lewą korą przedczołową u pacjentów z opornym na leczenie epizodem depresyjnym (Kito 2019).

Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy systematyczne (Vogel 2022, Majumder 2021 oraz HQO 2016).

Wśród istotnych klinicznie punktów końcowych, wskazuje się trzy główne kategorie³⁶:

- punkty końcowe odnoszące się do remisji depresji,
- punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie,
- punkty końcowe odnoszące się do zmiany nasilenia objawów depresji,

wyrażone w skalach HAMD-17, HAMD-24, MADRS, IDS-30, QIDS-SR, CGI-S, BSI-A, PHQ-9.

Skuteczność

- **Remisja depresji**

Standardowa rTMS vs Terapia pozorowana

Wyniki RCT O'Reardon 2007 (populacja dorosłych, 18-70 lat) dla remisji depresji (w skali HAMD-17 HAMD-24 i MADRS) po 2 i 4 tyg. interwencji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ramionami badania. Po 6 tyg. leczenia wskaźnik remisji był istotnie wyższy w ramieniu rTMS w skalach MADRS ($p < 0,05$) i w skali HAMD-24 ($RR^* = 2,12$ (1,12; 4,02), $NNT = 11$).

W badaniu George 2010 u dorosłych pacjentów w wieku 18-70 lat poddanych 6-tygodniowej terapii rTMS zaobserwowano 3-krotnie większy wskaźnik remisji w skali HAMD-17 (populacja ITT) (14% vs 5%, $RR^* = 2,77$ (1,03; 7,46, $AdjOR = 4,18$ (1,32; 13,24) $NNT = 12$). Należy podkreślić, że remisja w skali HAMD-17 była inaczej definiowana niż w pozostałych badaniach (tu: < 3 pkt. lub 2 kolejne wyniki < 10 pkt, w badaniach Blumberger 2018 i O'Reardon 2007: < 8 pkt).

Standardowa rTMS vs iTBS

W badaniu porównującym skuteczność dwóch protokołów TMS (iTBS vs rTMS) wykazano zbliżoną skuteczność obu terapii. W badaniu Fitzgerald 2020 w populacji dorosłych w wieku 18-70 lat nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skali MADRS po 4 i 8 tygodniach leczenia między grupą pacjentów, u których zastosowano iTBS i rTMS. Badanie Blumberger 2018 wskazuje, że zastosowanie protokołu iTBS w 4-tygodniowym okresie leczenia wiąże się z uzyskaniem nie gorszych wskaźników remisji niż w przypadku realizacji standardowego protokołu rTMS.

Standardowa rTMS vs 19-min rTMS

W badaniu Kito 2019 w grupie, w której zastosowano standardową rTMS wskaźnik remisji wyniósł 46,7%, a w grupie z 19-min rTMS - 40,0%. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania.

- **Odpowiedź na leczenie**

Odpowiedź na leczenie zdefiniowana została jako zmniejszenie o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej liczby punktów uzyskanych w danym kwestionariuszu oceny nasilenia objawów depresji.

Standardowa rTMS vs Terapia pozorowana

Autorzy badania O'Reardon 2007 wskazują na skuteczność interwencji w 4 tyg. leczenia w skali HAMD-17 ($RR^* = 1,79$ (1,09; 2,93) $p = 0,02$), HAMD-24 ($p < 0,05$) oraz MADRS ($p < 0,05$). Odpowiedź na leczenie utrzymywała się po 6 tyg. terapii ($p < 0,05$).

³⁶ Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0, AOTMiT

Obliczenia własne Agencji nie potwierdzają istotnej statystycznie różnicy pomiędzy rTMS a terapią pozorowaną w zakresie odpowiedzi na leczenie w skalach HAMD-24 i MADRS po 4 tyg., a także w skali HAMD-24 po 6 tyg. leczenia w tym badaniu (O'Reardon 2007). W związku z brakiem możliwości identyfikacji danych surowych nie było możliwe wykonanie własnych obliczeń dla skuteczności interwencji po 6 tyg. w skali MADRS.

Standardowa rTMS vs iTBS

Wyniki badania Blumberger 2018 *non-inferiority* wskazują, że zastosowanie protokołu iTBS w 4-tygodniowym okresie leczenia wiąże się z uzyskaniem nie gorszych wskaźników odpowiedzi niż w przypadku realizacji standardowego protokołu rTMS.

W badaniu Fitzgerald 2020 nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy skuteczności ocenianych interwencji mierzonych w skali MADRS.

Standardowa rTMS vs 19-min rTMS

W badaniu Kito 2019 w grupie w której zastosowano standardowa rTMS wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 60%, a w grupie z 19-min rTMS – 46,7%. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania.

- **Zmiana nasilenia objawów depresji**

Za istotną klinicznie uznano różnicę między ramionami interwencji i komparatora przyjmowaną w badaniach: ≥ 3 pkt w skali HAMD-17³⁷, ≥ 5 pkt w skali MADRS³⁸, ≥ 2 w skali CGI-S³⁹⁴⁰, nie zidentyfikowano progu istotności klinicznej dla pozostałych skal.

Standardowa rTMS vs Terapia pozorowana

W badaniu O'Reardon 2007 wykazano zmniejszenie objawów depresji w ramieniu rTMS w porównaniu do grupy kontrolnej. Średnia ilość punktów uzyskana w skali HAMD-17 i HAMD-24 była istotnie statystycznie mniejsza po 4. tyg. leczenia (różnice nieistotne klinicznie). W badanym okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w skali MADRS.

W badaniu George 2010 po 6 tyg. leczenia stwierdzono poprawę w skali HAMD-17 średnio o 4,65 pkt w ramieniu rTMS, ale różnica między ramionami badania nie była istotna statystycznie, natomiast istotne statystyczne różnice odnotowano w kwestionariuszu MADRS (różnica nieistotna klinicznie) CGI-S i IDS (brak informacji o istotności klinicznej).

Terapia rTMS przyniosła widoczną poprawę objawów klinicznych depresji w populacji dzieci i młodzieży w wieku 12-21 lat (Croarkin 2021), ale wyniki nie były istotnie różne od wyników terapii pozorowanej po 6 tygodniach leczenia.

Średnia różnica zmian (MD) wyników oceny nasilenia depresji w skali HAMD-17 w badaniu O'Reardon 2007 (po 6 tyg. interwencji) wyniosła 2,2 pkt. Istotność statystyczną uzyskano także w skali HAMD 24 dla 4- i 6- tygodniowej interwencji: (MD* odpowiednio= 2,1 i 2,4) (żadna z tych różnic nie była istotna klinicznie).

W badaniu George 2010 istotne statystyczne różnice odnotowano w kwestionariuszu MADRS (MD*=2,83 – różnica nieistotna klinicznie), CGI-S (MD*=0,33), IDS (MD*=5,05) po 6 tygodniach terapii (brak informacji o istotności różnic w skali CGI-S i IDS)

Standardowa rTMS vs iTBS

W badaniu Blumberger 2018 *non-inferiority* wykazano zmniejszenie nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17 po 4 tyg. leczenia średnio o 10,1 pkt w ramieniu rTMS i 10 pkt w ramieniu iTBS, a po 16 tygodniach obserwacji

³⁷ National Collaborating Centre for Mental Health, National Institute for Health & Clinical Excellence. *Depression in adults with a chronic physical health problem: treatment and management. National clinical practice guideline 91.* London: British Psychological Society, The Royal College of Psychiatrists, 2010.

³⁸ Tasevin M., Baumstarck K., et al. "Double cone coil rTMS efficacy for treatment-resistant depression: A prospective randomized controlled trial, *Brain Stimulation*", Volume 13, Issue 1, 2020, 256-258, ISSN 1935-861X,

³⁹ Turkoz I, Alphas L, Singh J, „Clinically meaningful changes on depressive symptom measures and patient-reported outcomes in patients with treatment-resistant depression”. *Acta Psychiatr Scand.* 2021 Mar;143(3):253-263. doi: 10.1111/acps.13260. Epub 2021 Jan 22.

⁴⁰ Busner J, Targum SD, Miller DS. *The Clinical Global Impressions scale: errors in understanding and use.* *Compr Psychiatry.* 2009 May-Jun;50(3):257-62. doi: 10.1016/j.comppsy.2008.08.005. Epub 2008 Oct 16.

o 9,4 pkt w ramieniu rTMS i 9,8 w ramieniu iTBS. Protokół iTBS okazał się nie-gorszy od protokołu standardowej rTMS

W badaniu Fitzgerald 2020 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między ramionami rTMS i iTBS w zmianach nasilenia depresji określonych za pomocą skal MADRS i QIDS-SR w czasie trwania obserwacji.

Standardowa rTMS vs 19 min rTMS

W badaniu Kito 2019 zaobserwowano zmniejszenie nasilenia depresji w skali QIDS-SR i PHQ-9 po 4 tyg. obserwacji niezależnie od zastosowanego protokołu rTMS.

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne podsumowujące wyniki z badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. W tabelach zastosowano oznaczenie graficzne wyników według następującego schematu:

• Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
• Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
• Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania
• Istotne statystycznie różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
• Istotne statystycznie różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Tabela 24. Podsumowanie wyników badań RCT

Badania RCT						
Punkt końcowy	Okres interwencji (tyg)	Badanie	rTMS vs Terapia pozorowana Parametr względny/ bezwzględny/ Istotność statystyczna	iTBS vs rTMS Parametr względny/ bezwzględny/ Istotność statystyczna	Standardowy rTMS vs 19min rTMS Parametr względny/ bezwzględny/ Istotność statystyczna	
Remisja depresji	Skala HAMD-17	4tyg.	Blumberger 2018 (non-inferiority)	-	iTBS nie gorszy niż rTMS	-
		3 tyg (ITT) n=190	George 2010	RR=3,2 (0,66; 15,43)	-	-
		6 tyg. (ITT) n=190		RR*= 2,77 (95% CI 1,03; 7,46) NNT=12 AdjOR= 4,18 (95% CI 1,32; 13,24)	-	-
		6tyg.		O'Reardon 2007	NS	-
	Skala HAMD-24	6tyg.	O'Reardon 2007	RR*=2,12 (1,12; 4,02) NNT=11	-	-
	MADRS	4tyg	Fitzgerald 2020	-	NS	-
		4tyg (ocena 8 tyg.)		-	NS	-
		6tyg.	O'Reardon 2007	Bd.; p<0,05	-	-
	IDS-30	4tyg.	Blumberger 2018	-	iTBS nie gorszy niż rTMS	-
	QIDS-SR	4tyg.	Blumberger 2018	-	-	-
6tyg.		Kito 2019	-	-	NS	
Odpowiedź na leczenie	Skala HAMD-17	4 tyg.	Blumberger 2018	-	iTBS nie gorszy niż rTMS	-
		6tyg.	O'Reardon 2007	RR*=1,79 (1,09; 2,93) NNT=10	-	-
	Skala HAMD-24	6tyg.	O'Reardon 2007	NS	-	-
	MADRS	4tyg.	Fitzgerald 2020	-	NS	-

Badania RCT						
Punkt końcowy	Okres interwencji (tyg)	Badanie	rTMS vs Terapia pozorowana Parametr względny/ bezwzględny/ Istotność statystyczna	iTBS vs rTMS Parametr względny/ bezwzględny/ Istotność statystyczna	Standardowy rTMS vs 19min rTMS Parametr względny/ bezwzględny/ Istotność statystyczna	
	4tyg (ocena 8tyg.)			NS		
	6tyg.	O'Reardon 2007	Bd. p<0,05			
	IDS-30 4tyg	Blumberger 2018		iTBS nie gorszy niż rTMS		
	QIDS-SR 4tyg.	Blumberger 2018				
	6tyg.	Kito 2019			NS	
Zmiana nasilenia depresji	6tyg.	O'Reardon 2007	p=0,005 MD* = 2,2			
	6 tyg	George 2010	NS			
	4tyg.	Blumberger 2018		iTBS nie gorszy niż rTMS		
	4 tyg (ocena 8 tyg)					
	4tyg (ocena 16 tyg)					
	Skala HAMD-17***	6tyg.	O'Reardon 2007	p=0,015 MD* = 2,4		
	Skala HAMD-24	6tyg w populacji dzieci młodzieży	Croarkin 2021	NS		
		6tyg.	O'Reardon 2007	NS		
	MADRS	6 tyg.	George 2010	p=0,01 MD*= 2,83		
		4tyg	Fitzgerald 2020		MD* = -0,8	
		4tyg (ocena 8tyg)			MD* = -2,5	
	CGI-S	6 tyg.	George 2010	p=0,01 MD*= 0,33		
	IDS-30	6 tyg	George 2010	p=0,001 MD* = 5,05		
		4tyg	Blumberger 2018		iTBS nie gorszy niż rTMS	
		4 tyg (ocena 8 tyg)			iTBS nie gorszy niż rTMS	
		4tyg (ocena 16 tyg)			iTBS nie gorszy niż rTMS	
	QIDS-SR	4tyg	Blumberger 2018		iTBS nie gorszy niż rTMS	
		4 tyg (ocena 8 tyg)			iTBS nie gorszy niż rTMS	
		4tyg (ocena 16 tyg)			iTBS nie gorszy niż rTMS	
		4tyg	Fitzgerald 2020		MD* = 1,3	
		4tyg (ocena 8 tyg)			MD* =-0,1	
		6tyg			Kito 2019	
BSI-A	4tyg	Blumberger 2018		iTBS nie gorszy niż rTMS		
PHQ-9	6tyg	Kito 2019			NS	

* obliczenia własne Agencji

Wykaz skrótów:

iTBS – przerywana stymulacja theta-burst (ang. *intermittent theta burst stimulation*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*), MD, - średnia różnica zmian. **eAdjD** (ang. *Estimated adjusted difference*)

Bezpieczeństwo

Z analizy włączonych badań można wnioskować, że metoda powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS) wysoką częstotliwością nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (L-DLPFC) oraz w postaci przerywanych salw bodźców (iTBS) nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową w depresji odpornej na leczenie jest bezpieczna dla pacjentów. Wśród raportowanych zdarzeń niepożądanych najczęściej pojawiały się m.in. bóle głowy, ból lub dyskomfort w miejscu stymulacji, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i nudności, bóle mięśni, mimowolne skurcze mięśni oraz parestezje które występowały od kilku do kilkudziesięciu procent uczestników badań.

W badaniu O'Reardon 2007 wykazano 9-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia bólu lub dyskomfortu w miejscu stymulacji, 7-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia mimowolnych skurczów mięśni, 13-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia przeczulicy skóry oraz 12-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu rTMS w porównaniu z terapią pozorowaną.

W pozostałych badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wystąpieniu zdarzeń niepożądanych między ramionami interwencji i komparatora.

Ograniczenia AKL

Powyższą analizę skuteczności i bezpieczeństwa należy traktować z ostrożnością, ze względu na poniższe ograniczenia:

Badania pierwotne

- niska wiarygodność badań pierwotnych (ocena wg narzędzia Cochrane: 5 RCTs – „wysokie ryzyko błędu systematycznego”, 1 RCT – „pewne zastrzeżenia”)
- w badaniach Fitzgerald 2020 i Kito 2019 badana populacja obejmowała częściowo również pacjentów z chorobą dwubiegunową,
- czas interwencji różnił się w poszczególnych badaniach i wynosił od 3 do 6 tygodni,
- czas obserwacji w badaniach RCT był krótki, w zależności od badania okres *follow up* od 0 do 8 tyg.,
- w badaniu O'Reardon 2007 w przypadku niektórych wyników nie można było przeprowadzić analizy statystycznej z uwagi na brak odpowiednich danych w publikacjach,
- W związku z powyższym nie przeprowadzono kumulacji wyników. Zaprezentowano wyniki każdego z badań oddzielnie oraz przeprowadzono analizę jakościową wyników.

Badania wtórne

- Niska i krytycznie niska wiarygodność odnalezionych badań wtórnych zgodnie ze skala AMSTAR 2
- Badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego różniły się między sobą pod względem kilku kryteriów, w tym, badanej populacji (np. różnice w zakresie niepowodzenia wcześniejszych linii leczenia) liczby sesji terapeutycznych, liczby impulsów na sesję oraz narzędzi stosowanych do pomiaru skuteczność poszczególnych zabiegów, badanej populacji.
- Do przeglądu Majumder 2021 włączono badania niskiej wiarygodności- większość stanowiły opisy przypadków oraz opisy serii kilku/kilkunastu przypadków

Wnioski opracowań wtórnych

W ramach analizy uzupełniającej zidentyfikowano 3 opracowania wtórne oceniające skuteczność terapii rTMS u dorosłych z depresją oporną na leczenie (Vogel 2022, HQO 2016) i dzieci i młodzieży z dużą depresją (Majumder 2021). Charakterystyka i wyniki badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego, których założenia metodologiczne były zbieżne z predefiniowanym zapytaniem klinicznym

w odniesieniu do populacji, interwencji oraz ocenianych efektów zostały szczegółowo opisane w rozdziałach 5.3, 6.6.4).

Autorzy przeglądu Vogel 2022 przyznają, że badania kliniczne potwierdzają znaczące korzyści u pacjentów opornych na leczenie ze stosowania terapii TMS. Jednak brak standaryzacji dawki, częstotliwości dawkowania, czasu trwania leczenia i protokołów kontrolnych uzasadnia potrzebę dalszych badań przed wprowadzeniem tej terapii do praktyki klinicznej

Natomiast w publikacji HQO 2016 wskazano, że rTMS ma niewielki krótkoterminowy wpływ na poprawę wyników nasilenia depresji w porównaniu z terapią pozorowaną, a korzyść kliniczna rTMS jest gorsza niż w przypadku terapii ECT.

W przeglądzie Majumder 2021 który opierał się na badaniach głównie niskiej wiarygodności 18 badań (w tym 1 RCT, 6 badań *open-label*, 5 opisów przypadków, 4 opisy serii przypadków oraz 1 badanie stanowiące opis rzeczywistej praktyki klinicznej autorzy publikacji uznają, rTMS za użyteczną metodą leczenia wspomagającego (add-on treatment) w przypadku dzieci i młodzieży z dużą depresją, po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia farmakologicznego.

Większość włączonych badań wskazuje, że rTMS stosowana u dzieci i młodzieży jest procedurą bezpieczną a ryzyko wystąpienia drgawek i objawów hipomanii związanych z leczeniem jest bardzo niskie. rTMS stosowany jako samodzielna interwencja w leczeniu dzieci i młodzieży z dużą depresją, oporną na leczenie nie wykazał skuteczności w porównaniu z placebo.

6. Przegląd analiz ekonomicznych

6.1. Metodyka

W celu odszukania analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania metody powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS) wysoką częstotliwością nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (L-DLPFC) oraz w postaci przerywanych salw bodźców (iTBS) nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową w depresji odpornej na leczenie w dniu 11.10.2022 r. przeszukano bazę publikacji medycznej MEDLINE *via* PubMed. W czasie przeprowadzonej kwerendy wykorzystano słowa kluczowe zawężające wyniki wyszukiwania względem ocenianej interwencji łącząc wyniki wyszukiwania odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a.

Przegląd prowadzono dwuetapowo. W pierwszej kolejności dokonano selekcji badań na podstawie przeglądu tytułów i abstraktów, a następnie czytając pełne teksty publikacji.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 64 publikacje, z czego 44 odrzucono na pierwszym etapie selekcji. Kolejnych dziesięć badań odrzucono w dalszym etapie przeglądu ze względu na fakt, iż nie zawierały istotnych dla opracowania danych ekonomicznych. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności). Wyszukiwanie ukierunkowano na odnalezienie analiz ekonomicznych dotyczących powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS) wysoką częstotliwością nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (L-DLPFC) oraz w postaci przerywanych salw bodźców (iTBS) nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową w depresji odpornej na leczenie.

Ostatecznie do niniejszego opracowania włączono 10 publikacji, które zostały opisane poniżej w Tabeli 21. Wartości kosztów wymienione w publikacji podano również w złotych, przeliczając oryginalne wartości wg kursu średniego NBP na dzień 24.10.2022 r.

W celu odnalezienia analiz dotyczących efektywności kosztowej lub kosztów użyteczności zastosowania metody powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS) wysoką częstotliwością nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (L-DLPFC) oraz w postaci przerywanych salw bodźców (iTBS) nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową w depresji odpornej na leczenie przeprowadzono kilkietapowe wyszukiwanie w oparciu o kontekst kliniczny wg. schematu PICOS, z uwzględnieniem poniższych kryteriów włączenia.

Uzupełniająco przeprowadzono także wyszukiwanie wolnotekstowe w wyszukiwarce Google przy użyciu słów kluczowych: „*repetitive transcranial magnetic stimulation*”, „*intermittent theta burst stimulation*”, „*treatment-resistant depression*”, „*ICER*”, „*QALY*”, „*cost-effectiveness analysis*”, „*cost utility analysis*”.

Tabela 25. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<u>Populacja:</u> <ul style="list-style-type: none">Pacjenci z depresją oporną na leczenie	-
<u>Interwencja</u> <ul style="list-style-type: none">Powtarzalna, przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS) wysoką częstotliwością nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (L-DLPFC) oraz w postaci przerywanych salw bodźców (iTBS)	-
<u>Komparator</u> <ul style="list-style-type: none">Elektroterapia (ECT)Leczenie pozorowaneFarmakoterapia	-
<u>Punkty końcowe</u> <ul style="list-style-type: none">QALYICERInne punkty końcowe uwzględnione w analizach ekonomicznych	Z analizy wykluczono publikacje uwzględniające jedynie koszty przeprowadzonych zabiegów i hospitalizacji

Rodzaj publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu, • publikacje w języku innym niż polski i angielski.
<ul style="list-style-type: none"> • Dowolny rodzaj publikacji 	

6.2. Wyniki analiz ekonomicznych włączonych do opracowania

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dziesięć publikacji: Zemplényi 2022⁴¹, Voigt 2017⁴², Fitzgibbon 2020,⁴³ Teng 2020⁴⁴, Xie 2019⁴⁵, CADTH 2019⁴⁶, Zhao 2018⁴⁷, Vallejo-Torres 2015⁴⁸, HQO 2016⁴⁹, Ghiasvand 2016⁵⁰ odnoszących się do oceny opłacalności stosowania metody powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS) wysoką częstotliwością nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (L-DLPFC) oraz w postaci przerywanych salw bodźców (iTBS) nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową w depresji odpornej na leczenie. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę włączonych publikacji

Tabela 26. Przegląd odnalezionych analiz ekonomicznych – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS).

Badanie	Wyniki
Zemplényi 2022 CUA Kraj: Węgry Źródło finansowania: otwarty fundusz uniwersytecki oraz środki Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach projektu EFOP-3.6.1-16-2016-00004.	<u>Cel:</u> Ocena użyteczności kosztów dodatkowej stymulacji rTMS w porównaniu ze standardowym leczeniem (farmakoterapią i/lub ECT) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, którzy nie osiągnęli odpowiedzi klinicznej po co najmniej 2 liniach leczenia farmakologicznego <u>Populacja:</u> Pacjenci z depresją oporną na leczenie po niepowodzeniu 2 linii leczenia przeciwdepresyjnego we właściwej dawce i we właściwym czasie. <u>Interwencja:</u> Stymulacja rTMS w porównaniu ze standardowym leczeniem (farmakoterapią i/lub ECT) <u>Metodyka:</u> Do analizy ekonomicznej przeprowadzonej z perspektywy płatnika zdrowotnego w horyzoncie czasowym 1 roku wykorzystano zasoby uniwersyteckiej i krajowej bazy elektronicznej rekordów medycznych. Koszty jednostkowe określono w oparciu o taryfy refundacyjne Narodowego Funduszu Ubezpieczeń Zdrowotnych na Węgrzech. Z

⁴¹ Zemplényi A, Józwiak-Hagymásy J, Kovács S, Erdősi D, Boncz I, Tényi T, Osváth P, Voros V. Repetitive transcranial magnetic stimulation may be a cost-effective alternative to antidepressant therapy after two treatment failures in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2022 Jun 28;22(1):437. doi: 10.1186/s12888-022-04078-9. PMID: 35764989; PMCID: PMC9238085.

⁴² Voigt J, Carpenter L, Leuchter A. Cost effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation to antidepressant medications after a first treatment failure for major depressive disorder in newly diagnosed patients - A lifetime analysis. *PLoS One*. 2017 Oct 26;12(10):e0186950. doi: 10.1371/journal.pone.0186950. PMID: 29073256; PMCID: PMC5658110.

⁴³ Fitzgibbon KP, Plett D, Chan BCF, Hancock-Howard R, Coyte PC, Blumberger DM. Cost-Utility Analysis of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Ontario. *Can J Psychiatry*. 2020 Mar;65(3):164-173. doi: 10.1177/0706743719890167. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31801363; PMCID: PMC7019468.

⁴⁴ Teng M, Khoo AL, Zhao YJ, Abdin E, Mok YM, Lim BP, Tor PC. Neurostimulation therapies in major depressive disorder: A decision-analytic model. *Early Interv Psychiatry*. 2021 Dec;15(6):1531-1541. doi: 10.1111/eip.13091. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33254283.

⁴⁵ Xie X, Falk L, Brophy JM, Tu HA, Guo J, Gajic-Veljanoski O, Sikich N, Dhalla IA, Ng V. A Non-inferiority Framework for Cost-Effectiveness Analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019;35(4):291-297. doi: 10.1017/S0266462319000576. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31337452.

⁴⁶ Pohar R, Farrah K. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Patients with Depression: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines – An Update [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jun 28. PMID: 31433608.

⁴⁷ Zhao YJ, Tor PC, Khoo AL, Teng M, Lim BP, Mok YM. Cost-Effectiveness Modeling of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Compared to Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Depression in Singapore. *Neuromodulation*. 2018 Jun;21(4):376-382. Doi: 10.1111/ner.12723. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29143405.

⁴⁸ Vallejo-Torres L, Castilla I, González N, Hunter R, Serrano-Pérez P, Perestelo-Pérez L. Cost-effectiveness of electroconvulsive therapy compared to repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant severe depression: a decision model. *Psychol Med*. 2015 May;45(7):1459-70. doi: 10.1017/S0033291714002554. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25354790; PMCID: PMC4413854.

⁴⁹ Health Quality Ontario. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: An Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016 Mar 1;16(6):1-51. PMID: 27110317; PMCID: PMC4808718.

⁵⁰ Ghiasvand H, Moradi-Joo M, Abolhassani N, Ravaghi H, Raygani SM, Mohabbat-Bahar S. Economic evaluation of resistant major depressive disorder treatment in Iranian population: a comparison between repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with electroconvulsive. *Med J Islam Repub Iran*. 2016 Feb 17;30:330. PMID: 27390700; PMCID: PMC4898845.

Badanie	Wyniki
	<p>uwagi na brak refundacji leczenia rTMS w węgierskim systemie opieki zdrowotnej rzeczywisty koszt leczenia oszacowano metodą mikrokosztów</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <p>Koszt leczenia rTMS z perspektywy systemu opieki zdrowotnej jest wyższy 12 942,58 zł (2 702 EUR), niż w przypadku leczenia standardowego 9 182,43 zł (1 917 EUR). Wyższa wartość QALY została uzyskana w przypadku stymulacji rTMS (0,658) w porównaniu do terapii standardowej (0,605). Inkrementalny wskaźnik QALY wyniósł 0,053. ICER wyniósł 70 269,30 zł (14 670 EUR).</p>
<p>Voigt 2017</p> <p>CUA</p> <p>Kraj: USA</p> <p>Źródło finansowania: Nieograniczona dotacja firmy komercyjnej Magstim</p>	<p><u>Cel:</u></p> <p>Ocena użyteczności kosztów stymulacji rTMS stosowanej w długim okresie leczenia i po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia farmakologicznego</p> <p><u>Populacja:</u></p> <p>Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi po niepowodzeniu 1 linii leczenia przeciwdepresyjnego.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Stymulacja rTMS w porównaniu ze standardowym leczeniem (farmakoterapią)</p> <p><u>Metodyka:</u></p> <p>Modelowanie Markova w celu porównania kosztów bezpośrednich i lat życia skorygowanych o jakość (QALYs) stymulacji rTMS i leczenia farmakologicznego u pacjentów z nowo zdiagnozowaną, ciężką depresją (wiek 20- 59 lat), którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej po jednej próbie farmakoterapii. Wskaźnik oczekiwanej długości życia pacjentów, odpowiedzi i remisji oraz wyniki dotyczące jakości życia pozyskano z przeglądu piśmiennictwa, a koszty leczenia były oparte na opublikowanych danych Medicare dane dotyczące zwrotu kosztów leczenia. Analiza przeprowadzona z perspektywy pacjenta w horyzoncie czasowym skategoryzowanym kohortami wiekowymi: <i>Kohorty wiekowe wg. czasu rozpoznania depresji i oczekiwanej liczby lat życia: kohorta 20 – śr. 48 lat, kohorta 30 – śr. 38 lat, kohorta 40 – śr. 28 lat, kohorta 50 – śr. 16 lat</i></p> <p><u>Wyniki:</u></p> <p>Ocena bezpośrednich kosztów leczenia oraz jednostki QALY wskazała na dominującą rolę stymulacji rTMS w terapii ciężkiej depresji (niższe koszty, lepsze wyniki) w porównaniu do farmakoterapii we wszystkich kategoriach wiekowych z ICUR wynoszącym od 14 376,24 zł/0,32 (2 952 USD/0,32) (starsi pacjenci) do 54 251,80 zł/0,43 (11 140 USD/0,43) (młodszy pacjenci). Jednostronna analiza wrażliwości wykazała, że model był najbardziej wrażliwy na zmienne wejściowe: koszt jednej sesji rTMS, miesięczny koszt leków na receptę oraz liczby sesji rTMS w ciągu roku.</p>
<p>Fitzgibbon 2020</p> <p>CUA</p> <p>Kraj: Kanada</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Cel:</u></p> <p>Ocena użyteczności kosztów stymulacji rTMS i terapii ECT oraz połączenia obydwu tych metod w ramach ścieżki opieki stopniowanej nad chorymi na depresję oporną na leczenie</p> <p><u>Populacja:</u></p> <p>Pacjenci z depresją oporną na leczenie po niepowodzeniu 2 linii leczenia przeciwdepresyjnego</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Stymulacja rTMS w porównaniu ze standardowym leczeniem (ECT)</p> <p><u>Metodyka:</u></p> <p>W analizie kosztów i użyteczności przeprowadzonej z perspektywy społecznej z horyzontem całego życia pacjenta oceniono koszty i korzyści dla społeczeństwa związane z rTMS i ECT jako leczeniem pierwszego wyboru w depresji opornej na leczenie. Zastosowano model Markova dla kosztów i korzyści zdrowotnych. Oceniane stany zdrowia obejmowały ostre leczenie, leczenie podtrzymujące, remisję i ciężką depresję. Dane dotyczące skuteczności leczenia i użyteczności zdrowotnej zostały pozyskane z przeglądu randomizowanych badań kontrolowanych i metaanaliz. Dane dotyczące kosztów bezpośrednich uzyskano z krajowych regionalnych baz danych dotyczących kosztów. Koszty pośrednie pochodziły z rejestrów rządowych rejestrów rządowych. Przeprowadzono analizy scenariuszy, progów i wrażliwości probabilistycznej celem weryfikacji wyników.</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <p>Stymulacja rTMS uzyskała dominację nad ECT – generowała niższe koszty dając lepsze wyniki zdrowotne mierzone w latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Stymulacja rTMS również uzyskała dominującą pozycję w większości analiz scenariuszowych i progowych. W przypadku scenariuszy, w których maksymalna dopuszczalna liczba kursów leczenia rTMS w ciągu całego życia została znacznie ograniczona, dominacja rTMS nad ECT uległa osłabieniu. Największy przyrost QALY (1,19) i największe oszczędności 227 010,18 zł (46 614 USD) uzyskano w scenariuszu, w którym osoby niereagujące na rTMS przeszły na ECT.</p> <p>Pacjenci poddani rTMS zyskali średnio 0,96 dodatkowych QALY w ciągu życia przy kosztach niższych o 224 477,78 zł (46 094 USD) w porównaniu do ECT.</p>

Badanie	Wyniki
<p>Teng 2020</p> <p>CUA</p> <p>Kraj: Singapur</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Cel:</u></p> <p>Ocena opłacalności ECT i TMS w leczeniu ciężkich zaburzeń depresyjnych</p> <p><u>Populacja:</u></p> <p>Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi po niepowodzeniu 1 linii leczenia przeciwdepresyjnego otrzymujący leczenie kolejnego rzutu wg. przyjętego modelu strategii terapeutycznej (leczenie farmakologiczne, zwiększenie dawki leczenia farmakologicznego, neurostymulacja - TMS lub ECT)</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Stymulacja rTMS w porównaniu ze standardowym leczeniem (farmakoterapia, ECT)</p> <p><u>Metodyka:</u></p> <p>Opracowanie modelu decyzyjno-analitycznego z perspektywy społecznej z 2-letnim horyzontem czasowym w celu określenia całkowitych kosztów, lat życia skorygowanych o jakość lat życia (QALY) oraz inkrementalnych współczynników efektywności kosztowej (ICER) dla 10 strategii postępowania terapeutycznego. Każda strategia obejmowała cztery linie leczenia z ECT i TMS włączonymi jako druga, trzecia lub czwarta linia leczenia. Następnie przeprowadzono analizę scenariuszową (<i>scenario analysis</i>) w zakresie efektywności kosztowej leczenia podtrzymującego poprzez kontynuację ECT i TMS po leczeniu początkowym.</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <p>Stymulacja TMS zastosowana w trzeciej lub czwartej linii (po dwóch lub trzech poprzedzających próbach leczenia farmakologicznego) była najmniej kosztowna 26 897,01 zł (5 523 USD) przynosząc 1,424 QALY. W porównaniu z tą strategią ECT w czwartej linii i TMS w trzeciej linii leczenia, po którym następuje ECT, były efektywne kosztowo przy ICER wynoszącym odpowiednio 37 016,87 zł (7 601 USD) na zyskany QALY i 55 459,56 zł (11 388 USD) na zyskany QALY. Powyższe zdominowały pozostałe strategie leczenia.</p> <p>W analizie scenariuszowej, w której u pacjentów zastosowano ECT lub TMS po jednej linii farmakoterapii ECT był najbardziej efektywny kosztowo z ICER 198 637,92 zł na uzyskaną QALY. Jako leczenie trzeciej linii zarówno ECT, jak i TMS były efektywne kosztowo względem strategii w porównaniu ze wszystkimi innymi strategiami lekowymi z ICER 48420.18 zł za uzyskaną QALY i 58 713,66 zł za QALY odpowiednio. W czwartej linii leczenia dominującą strategię uzyskał ECT z ICER 36 940,86 zł USD na uzyskaną QALY.</p> <p>W analizie scenariuszowej, w którym kontynuowano leczenie ECT i TMS, TMS w trzeciej linii, po którym następuje ECT była efektywne kosztowo z ICER wynoszącym 83 754,26 zł (17 198 USD) na zyskany QALY. Skuteczność ECT i koszty leczenia ciężkiej depresji były istotnymi parametrami wpływającymi na wynik efektywności kosztowej.</p>
<p>Xie 2019</p> <p>CEA</p> <p>Kraj: Kanada</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Cel:</u></p> <p>Opracowanie narzędzia oceny efektywności kosztowej badań <i>non-inferiority</i> w zakresie skuteczności i korzyść ekonomicznych netto (<i>net monetary benefit</i> - NMB) na przykładzie rTMS i ECT w leczeniu depresji opornej na leczenie</p> <p><u>Populacja:</u></p> <p>Pacjenci z depresją oporną na leczenie</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Stymulacja rTMS w porównaniu ze standardowym leczeniem (ECT)</p> <p><u>Metodyka:</u></p> <p>Modelowanie lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w zakresie zastosowania rTMS, aktywnej kontroli (ECT) i kontroli placebo. Ocena skuteczności nowej interwencji za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA). Kolejno – ocena prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy użyciu tradycyjnej krzywej akceptowalności kosztów (CEAC) i założeń proponowanego narzędzia oceny przy założeniu progu opłacalności nowej interwencji co najmniej 75% skuteczności aktywnej kontroli (wskazanie <i>non-inferiority</i>) przy pozytywnym wskaźniku NMB dla danego progu gotowości do płacenia (WTP).</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <p>rTMS było mniej skuteczne (tj. wiązało się z mniejszą liczbą QALY) i mniej kosztowne, niż ECT. Krzywa akceptowalności kosztów CEAC wykazała, że prawdopodobieństwo opłacalności rTMS wynosiło 100%, 39% i 14% przy stawkach WTP wynoszących odpowiednio 0,50 000 i 100 000 dolarów za zyskany QALY. W nowych ramach decyzyjnych prawdopodobieństwo opłacalności rTMS kosztowo efektywne zostało zredukowane do 23%, 21% i 13% przy stawkach WTP wynoszących 0, 243 500 zł (50 000 USD) i 487 000 zł (100 000 USD) za QALY - odpowiednio.</p>
<p>CADTH 2019</p> <p>CEA</p> <p>Kraj: Kanada</p>	<p><u>Cel:</u></p> <p>Ocena efektywności kosztowej rTMS u pacjentów z depresją oporną na leczenie</p> <p><u>Populacja:</u></p>

Badanie	Wyniki
<p>Źródło finansowania: Wsparcie ze strony funduszy od kanadyjskich rządów federalnych, prowincjonalnych i terytorialnych, z wyjątkiem Quebecu.</p>	<p>Pacjenci z dużą depresją oporną na leczenie po niepowodzeniu co najmniej 1 linii leczenia farmakologicznego</p> <p><u>Interwencja</u> Stymulacja rTMS w porównaniu ze standardowym leczeniem (leczenie farmakologiczne, ECT) oraz leczeniem pozorowanym</p> <p><u>Metodyka:</u> W ramach analizy efektywności kosztowej rTMS z perspektywy płatnika publicznego stanu Ontario w horyzoncie czasowym 6 miesięcy przeprowadzono ograniczone wyszukiwanie w bazach medycznych (PubMed, PsycINFO, Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination) oraz przegląd stron internetowych kanadyjskich organizacji w obszarze informacji publicznej.</p> <p><u>Wyniki:</u> Odszukane dane dotyczące efektywności kosztów rTMS były niejednoznaczne. Analiza przeprowadzona z perspektywy systemu opieki zdrowotnej w Ontario sugerowała, że rTMS była efektywna kosztowo w stosunku do farmakoterapii, jeśli gotowość do zapłaty była większa, niż 347 776,68 zł (98 242 CAD) na rok życia skorygowany o jakość. Z kolei, terapia elektrowstrząsami okazała się kosztowo efektywna w porównaniu z rTMS, jeśli skłonność do zapłaty była większa niż 133 245,60 zł (37 640 CAD) na rok życia skorygowany o jakość.</p>
<p>Zhao 2018 CEA Kraj: Singapur Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena efektywności kosztowej rTMS vs. ECT w depresji opornej na leczenie z perspektywy społecznej</p> <p><u>Populacja:</u> Pacjenci z dużą depresją oporną na leczenie po niepowodzeniu 2 linii leczenia farmakologicznego</p> <p><u>Interwencja</u> Stymulacja rTMS w porównaniu ze standardowym leczeniem (ECT)</p> <p><u>Metodyka:</u> Wykorzystanie modelu Markowa dotyczącego kosztów i korzyści z zastosowania rTMS w porównaniu z ECT w ciągu jednego roku u pacjentów z depresją oporną na leczenie. Względne efekty leczenia pomiędzy rTMS a ECT uzyskano z metaanalizy opublikowanych badań. Dane dotyczące skuteczności i jakości życia pacjentów stosujących ECT, wykorzystania zasobów w organizacji opieki nad pacjentami z depresją oporną na leczenie i związanych z tym kosztów pochodzą z narodowej instytucji psychiatrycznej</p> <p><u>Wyniki:</u> W perspektywie społecznej z horyzontem czasowym 1 roku rTMS był efektywny kosztowo w stosunku do ECT. Inkrementalny wskaźnik efektywności kosztowej (ICER) związany z ECT wyniósł 1 063 702,08 zł (311 024 dolarów singapurskich - SGD) na zyskany rok życia skorygowany o jakość (QALY). Wartość ta przekroczyła próg gotowości do zapłaty 239 400 zł (70 000 SGD) na zyskany QALY. Podobny trend zaobserwowano w przypadku ICER na osiągniętą remisję (tj. 491 833,62 zł (143 811 SGD) na remisję uzyskaną dzięki ECT).</p> <p>W analizie podgrup stwierdzono, że rTMS jest mniej kosztowny i skuteczniejszy, niż ECT u pacjentów z depresją niepsychotyczną. W analizie scenariuszowej ECT stosowana jako usługa ambulatoryjna przyniosła znacznie mniejszy ICER (tj. 269 560,98 zł (78 819 SGD) na zyskany QALY) w porównaniu ze standardowym leczeniem szpitalnym</p>
<p>Vallejo-Torres 2015 CEA Kraj: Hiszpania Źródło finansowania:</p>	<p><u>Cel:</u> Analiza kosztów-efektywności porównująca terapię elektrowstrząsową ECT, rTMS i rTMS z następczą ECT w przypadku niepowodzenia rTMS w depresji opornej na leczenie</p> <p><u>Populacja</u> Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi opornymi na standardowe leczenie (farmakologiczne, psychoterapeutyczne)</p> <p><u>Interwencja</u> Stymulacja rTMS w porównaniu z terapią elektrowstrząsową (ECT) w różnych schematach stosowania</p> <p><u>Metodyka:</u> W ramach analizy przeprowadzonej z perspektywy systemu opieki zdrowotnej w horyzoncie czasowym 1-roku dokonano przeglądu baz informacji medycznej (OvidSP, Medline, EMBASE, DARE, NHSEED i CRD), wyciecznych klinicznych i syntezy danych z serii randomizowanych badań kontrolowanych oraz innych badań porównujących powyższe metody leczenia. Kwerendę poszerzono o przegląd wolnotekstowy w Google</p> <p><u>Wyniki:</u> Zabieg ECT okazał się mniej kosztowny i bardziej skuteczny, niż pojedyncza stymulacja rTMS. Przeprowadzenie stymulacji rTMS, a następnie ECT w przypadku niepowodzenia rTMS, jest najdroższą i najskuteczniejszą opcją terapeutyczną. Koszt inkrementalny w przeliczeniu na QALY w przypadku tej ostatniej strategii okazał się wyższy od referencyjnego progu gotowości do zapłaty stosowanego w tego typu badaniach w Hiszpanii i innych krajach.</p>

Badanie	Wyniki
	Prawdopodobieństwo, że sama ECT jest najbardziej efektywną kosztowo alternatywą, zostało oszacowane na około 70%.
<p>HQO 2016</p> <p>Badanie wtórne</p> <p>Kraj: Kanada</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena efektywności kosztowej stymulacji rTMS dla pacjentów z depresją oporną na leczenie w porównaniu z ECT lub leczeniem pozorowanym</p> <p><u>Populacja</u> Pacjenci z depresją oporną na leczenie po niepowodzeniu dwóch linii terapii przeciwdepresyjnej</p> <p><u>Interwencja</u> Stymulacja rTMS w porównaniu z terapią ECT oraz stymulacja rTMS w porównaniu z leczeniem pozorowanym</p> <p><u>Metodyka:</u> W ramach analizy kosztów i użyteczności przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego stanu Ontario w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym porównano koszty i wyniki zdrowotne dwóch metod leczenia osób z depresją oporną na leczenie: pojedyncza stymulacja rTMS w porównaniu z ECT i pojedyncza stymulacja rTMS w porównaniu z leczeniem pozorowanym. Dla obydwóch powyższych metod obliczono sześciomiesięczne koszty inkrementalne i lata życia skorygowane o jakość (QALY)</p> <p><u>Wyniki:</u> ECT było efektywne kosztowo w porównaniu z rTMS, gdy gotowość do zapłaty była większa, niż 183 310,01 zł (37 640,66 USD) na QALY. W analizie bazowej z sześciomiesięcznym horyzontem czasowym koszt i efektywność dla rTMS wynosiły 25 674,64 zł (5 272 USD) i 0,31 roku życia skorygowanego o jakość (QALYs). Koszt i skuteczność dla ECT wynosiły 29 025,20 zł (5 960 USD) i 0,32 QALY.</p> <p>Przekłada się to na inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej wynoszący 183 310,01 zł (37 640,66 USD) na zyskany QALY dla ECT w porównaniu z rTMS. W przypadku porównania rTMS z leczeniem pozorowanym, aby uzyskać 0,02 QALY, należałoby wydać dodatkowe 10 491,59 zł (2 154,33 USD). Przekłada się to na ICER w wysokości 478 440,34 zł (98 242,37 USD) na zyskany QALY.</p>
<p>Ghiasvand 2016</p> <p>CUA, CEA</p> <p>Kraj: Iran</p> <p>Źródło finansowania: Wsparcie przez I.R. Iran's National Institute of Health Research, Uniwersytet Medyczny w Teheranie w ramach programu oceny technologii medycznych powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej w porównaniu z terapią ECT w ciężkich zaburzeniach depresyjnych Umowa nr: 241/M/91279.</p>	<p><u>Cel:</u> Analiza efektywności kosztowej i użyteczności kosztów rTMS w depresji opornej na leczenie w porównaniu z ECT</p> <p><u>Populacja</u> Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi opornymi na standardowe leczenie</p> <p><u>Interwencja</u> Stymulacja rTMS w porównaniu z terapią ECT</p> <p><u>Metodyka:</u> Model drzewa decyzyjnego w celu porównania wskaźnika efektywności kosztowej rTMS z ECT w perspektywie systemu opieki zdrowotnej i 7-miesięcznego horyzontu czasowego. Punktami końcowymi były: wskaźnik odpowiedzi klinicznej, odsetek odpowiedzi klinicznej, odsetek remisji oraz lata życia skorygowane o jakość (QALYs) dla rTMS i ECT jako wyniki pierwotne i wtórne z przeglądów systematycznych oraz randomizowanych badań kontrolnych.</p> <p><u>Wyniki:</u> Stosunek kosztów do użyteczności QALY wynosił 3 466,08 zł (711,72 USD). Inkrementalny stosunek kosztów do skuteczności rTMS w porównaniu z ECT wyniósł 196,94 zł (40,44 USD) po leczeniu podtrzymującym.</p>

Wykaz skrótów:

CEAC – krzywa akceptowalności kosztów, ECT – terapia elektrowstrząsowa (ang. *electroconvulsive therapy*), ICER - (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), PSA – probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *probabilistic sensitive analysis*), QALY – rok życia skorygowany o jakość (ang. *quality-adjusted life-year*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*) TMS – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*), WTP – próg gotowości do płacenia. wg kursu NBP: 1 EUR = 4,78 PLN, 1 USD = 4,86 PLN, 1 SGD = 3,42 PLN, 1 CAD=3,54 PLN (na dzień 24.10.2022 r.).

Tabela 27. Zestawienie szczegółowych wyników analiz ekonomicznych włączonych do opracowania

Badanie	Populacja	Interwencja	Komparator	Perspektywa analizy	Horyzont czasowy	Koszt (PLN)		QALY (PLN)		ICUR																																																																																																						
						rTMS	komparator	rTMS	komparator																																																																																																							
Fitzgibbon 2020 CUA rTMS vs ECT	Depresja oporna na leczenie po niepowodzeniu 2 linii leczenia przeciwdepresyjne go	rTMS (42 sesje w ostrej fazie depresji, następnie leczenie podtrzymujące 1 sesja co 2 tygodnie)	ECT	perspektywa społeczna	dożywotni	105 053,76	173 229,84	0,63	0,55	Dominacja rTMS																																																																																																						
Zhao 2018 CUA rTMS vs. ECT	Depresja oporna na leczenie po niepowodzeniu 2 linii leczenia farmakologicznego	rTMS (24 sesji przez 4 tygodnie w fazie ostrej)	ECT	Perspektywa społeczna	1 rok	Analiza podstawowa: 78 906,24 Analiza podgrup (populacja bez objawów psychiatrycznych): 74 675,57	Analiza podstawowa: 119 433,24 Analiza podgrup: 119 217,78	Analiza podstawowa : 0.6862 Analiza podgrup: 0.7361	Analiza podstawowa: 0.7243 Analiza podgrup: 0.7243	Dominacja rTMS w subpopulacji pacjentów bez objawów psychiatrycznych																																																																																																						
Teng 2020 CUA TMS i ECT - model decyzyjno-analitycznego dla 10 Strategii terapeutycznych	Ciężkie zaburzenia depresyjne po niepowodzeniu 1 linii leczenia przeciwdepresyjne go otrzymujący leczenie kolejnego rzutu wg. przyjętego modelu strategii terapeutycznej (leczenie farmakologiczne, zwiększenie dawki leczenia farmakologicznego, neurostimulacja – TMS lub ECT)	TMS (24 sesje)	farmakoterapia, ECT	perspektywa społeczna	2 lata	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Strategy</th> <th rowspan="2">QALYs gained</th> <th rowspan="2">Incremental QALYs gained</th> <th colspan="3">Cost (US \$)</th> <th rowspan="2">Total</th> <th rowspan="2">Incremental</th> <th rowspan="2">Incremental cost (US\$) per QALY gained</th> </tr> <tr> <th>ECT</th> <th>TMS</th> <th>Others</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AAAT</td> <td>1.424</td> <td></td> <td>0</td> <td>913</td> <td>4610</td> <td>5523</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>AAAA</td> <td>1.396</td> <td>-0.028</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5530</td> <td>5530</td> <td>7</td> <td>dominated*</td> </tr> <tr> <td>AATA</td> <td>1.421</td> <td>-0.003</td> <td>0</td> <td>1094</td> <td>4684</td> <td>5778</td> <td>255</td> <td>dominated*</td> </tr> <tr> <td>AAAE</td> <td>1.507</td> <td>0.083</td> <td>4110</td> <td>0</td> <td>2044</td> <td>6154</td> <td>631</td> <td>7601</td> </tr> <tr> <td>AATE</td> <td>1.516</td> <td>0.092</td> <td>3793</td> <td>1094</td> <td>1683</td> <td>6570</td> <td>1047</td> <td>11 388</td> </tr> <tr> <td>AAEA</td> <td>1.515</td> <td>0.091</td> <td>4925</td> <td>0</td> <td>2039</td> <td>6964</td> <td>1441</td> <td>dominated*</td> </tr> <tr> <td>ATAA</td> <td>1.380</td> <td>-0.044</td> <td>0</td> <td>1468</td> <td>5854</td> <td>7322</td> <td>1799</td> <td>dominated*</td> </tr> <tr> <td>ATAE</td> <td>1.500</td> <td>0.076</td> <td>4553</td> <td>1468</td> <td>2067</td> <td>8088</td> <td>2565</td> <td>dominated*</td> </tr> <tr> <td>ATEA</td> <td>1.510</td> <td>0.086</td> <td>5454</td> <td>1468</td> <td>2003</td> <td>8925</td> <td>3403</td> <td>dominated*</td> </tr> <tr> <td>AEAA</td> <td>1.494</td> <td>0.070</td> <td>6610</td> <td>0</td> <td>2896</td> <td>9506</td> <td>3983</td> <td>dominated*</td> </tr> </tbody> </table>				Strategy	QALYs gained	Incremental QALYs gained	Cost (US \$)			Total	Incremental	Incremental cost (US\$) per QALY gained	ECT	TMS	Others	AAAT	1.424		0	913	4610	5523	--	--	AAAA	1.396	-0.028	0	0	5530	5530	7	dominated*	AATA	1.421	-0.003	0	1094	4684	5778	255	dominated*	AAAE	1.507	0.083	4110	0	2044	6154	631	7601	AATE	1.516	0.092	3793	1094	1683	6570	1047	11 388	AAEA	1.515	0.091	4925	0	2039	6964	1441	dominated*	ATAA	1.380	-0.044	0	1468	5854	7322	1799	dominated*	ATAE	1.500	0.076	4553	1468	2067	8088	2565	dominated*	ATEA	1.510	0.086	5454	1468	2003	8925	3403	dominated*	AEAA	1.494	0.070	6610	0	2896	9506	3983	dominated*	<p>Dominujące strategie terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> rTMS (IV linia) ECT (IV linia) rTMS (III linia) + ECT (IV linia) <p>względem oznaczonych w indeksie górnym literą a)</p>
Strategy	QALYs gained	Incremental QALYs gained	Cost (US \$)			Total	Incremental	Incremental cost (US\$) per QALY gained																																																																																																								
			ECT	TMS	Others																																																																																																											
AAAT	1.424		0	913	4610	5523	--	--																																																																																																								
AAAA	1.396	-0.028	0	0	5530	5530	7	dominated*																																																																																																								
AATA	1.421	-0.003	0	1094	4684	5778	255	dominated*																																																																																																								
AAAE	1.507	0.083	4110	0	2044	6154	631	7601																																																																																																								
AATE	1.516	0.092	3793	1094	1683	6570	1047	11 388																																																																																																								
AAEA	1.515	0.091	4925	0	2039	6964	1441	dominated*																																																																																																								
ATAA	1.380	-0.044	0	1468	5854	7322	1799	dominated*																																																																																																								
ATAE	1.500	0.076	4553	1468	2067	8088	2565	dominated*																																																																																																								
ATEA	1.510	0.086	5454	1468	2003	8925	3403	dominated*																																																																																																								
AEAA	1.494	0.070	6610	0	2896	9506	3983	dominated*																																																																																																								

Badanie	Populacja	Interwencja	Komparator	Perspektywa analizy	Horyzont czasowy	Koszt (PLN)		QALY (PLN)		ICUR
						rTMS	komparator	rTMS	komparator	
Zemplényi 2022 CUA <i>rTMS + leczenie standardowe vs. leczenie standardowe</i>	Depresja oporna na leczenie po niepowodzeniu 2 linii leczenia przeciwdepresyjnego	rTMS (25 sesji)	Leczenie standardowe (farmakoterapia lub ECT)	płatnika publicznego	1 rok	12 942,58	9 163,26	0,658	0,605	70 269,30 Efektywność kosztowa rTMS
Voigt 2017 CUA <i>rTMS vs farmakoterapia</i>	Ciężkie zaburzenia depresyjne po niepowodzeniu 1 linii leczenia przeciwdepresyjnego <i>Kohorty wiekowe wg. rozpoznania depresji i oczekiwanej liczby lat życia: kohorta 20 – śr. 48 lat kohorta 30 – śr. 38 lat kohorta 40 – śr. 28 lat kohorta 50 – śr. 16 lat</i>	rTMS w długim okresie leczenia (do 34 sesji rocznie)	farmakoterapia	pacjenta	dożywotni	<i>kohorta 20 – 1 468 196,2 8 kohorta 30 – 1 363 361,2 2 kohorta 40 – 1 201 314,24 kohorta 50 – 886 269,60</i>	<i>kohorta 20 – 1 152 058,14 kohorta 30 – 1 070 469,76 kohorta 40 – 944 419,50 kohorta 50 – 699 310,26</i>	<i>kohorta 20 – 15,22 kohorta 30 – 14,06 kohorta 40 – 12,26 kohorta 50 – 8,77</i>	<i>kohorta 20 – 14,79 kohorta 30 – 13,62 kohorta 40 – 11,83 kohorta 50 – 8,45</i>	Kosztowa efektywność rTMS vs farmakoterapia dla wszystkich analizowanych kohort <i>kohorta 20 – 145 289,70 kohorta 30 – 153 114,30 kohorta 40 – 165 760,02 kohorta 50 – 222 330,42</i>
HQO 2016 CUA <i>rTMS vs ECT lub leczenie pozorowane</i>	Depresja oporna na leczenie po niepowodzeniu 2 linii terapii przeciwdepresyjnych	rTMS (20 sesji w fazie ostrej, 22 sesji w fazie podtrzymującej)	ECT, leczenie pozorowane	płatnika publicznego stanu Ontario	6 miesięcy	25 674,64	ECT: 29 025,20 Leczenie pozorowane: 10 542,54	0,31	ECT - 0,32 leczenie pozorowane 0,28	183 310 (rTMS vs. ECT) 478 440 (rTMS vs. leczenie pozorowane) Efektywność kosztowa rTMS
CADTH 2019 CUA <i>rTMS vs farmakoterapia i ECT</i>	Duża depresja oporna na leczenie po niepowodzeniu co najmniej 1 linii	rTMS (brak danych nt. poszczególnych protokołów rTMS)	farmakoterapia, ECT	płatnika publicznego stanu Ontario	6 miesięcy	-	-	-	-	Dominacja rTMS vs farmakoterapia Efektywność kosztowa rTMS

Badanie	Populacja	Interwencja	Komparator	Perspektywa analizy	Horyzont czasowy	Koszt (PLN)		QALY (PLN)		ICUR
						rTMS	komparator	rTMS	komparator	
	leczenia farmakologicznego									vs farmakoterapia przy WTP >347 776,68 zł za zyskany QALY Efektywność kosztowa ECT vs. rTMS przy WTP > 133 245,60 zł za zyskany QALY
Xie 2019, CUA <i>rTMS vs ECT</i>	Depresja oporna na leczenie	rTMS (brak danych nt. poszczególnych protokołów rTMS)	ECT	nieokreślona	nieokreślona	18 673,50	21 286,02	0.3056	0.3231	Efektywność kosztowa ECT
Ghiasi-vand 2016 CUA <i>rTMS vs. ECT</i>	Ciężkie zaburzenia depresyjne, oporność na leczenie standardowe	rTMS (14 sesji)	ECT	płatnika publicznego	7 miesięcy	1827,36	1932,82	0.023	0.0263	rTMS – technologia zdominowana przez ECT
Vallejo-Torres 2015, CUA <i>rTMS vs ECT vs rTMS z następczym ECT po niepowodzeniu rTMS</i>	Ciężkie zaburzenia depresyjne oporność na standardowe leczenie (farmakologia, psychoterapia)	rTMS (10 sesji w fazie ostrej – 5 sesji/tydzień przez 2 tygodnie, 4 sesje w fazie podtrzymującej – 2 sesje co 15 dni)	ECT	Płatnik publicznego	1 rok	rTMS – 80 581,24	ECT – 79 778,20	Kwestionariusz McSad: rTMS - 0.1783	EQ_5D: rTMS – 0,3988	rTMS – technologia zdominowana przez ECT

Aktualny, referencyjny próg kosztu uzyskania dodatkowego QALY w Polsce - 175 926 zł

Ograniczenia:

Ograniczeniem odnalezionych wyników analiz ekonomicznych dotyczących stosowania rTMS stanowi krótki horyzont czasowy włączonych analiz, który może utrudniać wnioskowanie biorąc pod uwagę długotrwały charakter ciężkich zaburzeń depresyjnych/depresji odpornej na leczenie.

Z punktu widzenia adaptacji do warunków polskiej praktyki klinicznej ograniczenie analizy może stanowić również rozpiętość geograficzna krajów, z których pochodzą uzyskane źródła szacunków kosztów ocenianej metody terapeutycznej. Spośród 10 analiz ekonomicznych tylko dwie (Vallejo-Torres 2015, Zemplényi 2022) reprezentują ośrodki europejskie (Hiszpania, Węgry) – pozostałe stanowią badania pochodzące z ośrodków pozaeuropejskich (Kanada, USA, Singapur, Iran).

Występujące w przedmiotowych analizach niejednorodności w zakresie metod i perspektywy przeprowadzania oceny kosztów stymulacji rTMS względem wybranych komparatorów mogą utrudniać porównywalność uzyskanych wyników pochodzących szczególnie z pozaeuropejskich systemów opieki zdrowotnej.

Na uwagę ponadto zasługuje heterogeniczność w zakresie populacji włączonych do analiz (linii wcześniejszego leczenia) oraz przyjętych parametrów badanej interwencji (liczba sesji stymulacji rTMS)..

W opracowaniu przeprowadzono przeliczenie wartości na zł wg kursu NBP: 1 EUR = 4,78 PLN, 1 USD = 4,86 PLN, 1 SGD = 3,42 PLN, 1 CAD = 3,54 PLN - stan na dzień 24.10.2022 r.

Podsumowanie:

Przy uwzględnieniu powyższych ograniczeń 3 z włączonych do opracowania analiz ekonomicznych (Fitzgibbon 2020, Zhao 2018, Teng 2020) wskazują na dominację rTMS względem ECT. Populacja pacjentów włączona do ww. analiz obejmowała pacjentów opornych na leczenie po niepowodzeniu 2 linii farmakoterapii. Warto podkreślić, że analiza Zhao 2018 potwierdza wyłącznie dominację rTMS w subpopulacji pacjentów bez objawów psychiatrycznych.

Wyniki analizy Teng 2020 wskazują natomiast na dominację rTMS względem innych strategii terapeutycznych w przypadku jego wdrożenia w IV linii leczenia.

Wyniki 3 włączonych analiz (Zemplényi 2022, Voigt 2017, HQO 2016) wskazują na efektywność kosztową rTMS względem leczenia standardowego (farmakoterapia, i/lub ECT).

Wyniki 3 kolejnych trzech analiz (Xie 2019, Ghiasvand 2016, Vallejo-Torres 2015) wskazują na dominację ECT względem rTMS, przy czym należy podkreślić, że rTMS obejmowało ok. 10-15 sesji stymulacji (zgodnie z KPZ wnioskowane świadczenie obejmuje 20 sesji).

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w Tabeli 27.

7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie oceniane świadczenie „Przeznaczona stymulacja magnetyczna (TMS) – protokoły rTMS oraz iTBS w leczeniu depresji odpornej na leczenie” nie znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych. Obecnie w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego znajduje się leczenie elektrowstrząsami, które proponowane jest w leczeniu ciężkich depresji, niektórych postaci zaburzeń psychiatrycznych, innych zaburzeń psychicznych o ciężkim przebiegu, a także w przypadkach, gdy współistniejące schorzenia somatyczne ograniczają stosowanie leków lub też leki nie są odpowiednio skuteczne.

Wskazaniem aktualnego ocenianego świadczenia jest depresja lekooporna wg klasyfikacji ICD-10 sklasyfikowana w JGP F32-F33. Szczegółowy wykaz rozpoznań zasadniczych ICD-10 zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wykaz rozpoznań zasadniczych ICD-10

Kod ICD-10	Nazwa rozpoznania zasadniczego
F32.1	Epizod depresji umiarkowany
F32.2	Epizod depresji ciężki, bez objawów psychiatrycznych
F33.1	Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie - epizod depresyjny umiarkowany
F33.2	Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie - epizod depresji ciężkiej bez objawów psychiatrycznych

Zestawienie świadczenia ujętego w charakterze psychiatrycznego leczenia biologicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Kod i nazwa produktu sprawozdawczego

Kod produktu	Nazwa produktu sprawozdawczego
5.15.12.0000274	leczenie elektrowstrząsami chorych z zaburzeniami psychicznymi

Powyższa procedura znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. Decyzję o skierowaniu pacjenta na zabiegi elektrowstrząsowe podejmuje lekarz psychiatra, po analizie dotychczasowego przebiegu choroby, aktualnego stanu psychicznego i somatycznego i uzyskaniu zgody pacjenta. Rozpoczęcie zabiegów jest poprzedzone procedurą kwalifikacyjną polegającą na wykonaniu odpowiednich badań oraz konsultacji lekarskich. W każdym przypadku wykonuje się podstawowe badania laboratoryjne, EKG, EEG, badanie dna oka, konsultacje internistyczną, neurologiczną, okulistyczną. O ostatecznej kwalifikacji do leczenia decyduje lekarz anesteziolog po zbadaniu pacjenta i zapoznaniu się z jego dokumentacją medyczną. Taki sposób postępowania pozwala wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do stosowania tej metody leczenia.

Liczbę osób leczonych elektrowstrząsami przy rozpoznaniach ICD-10 F32.1, F32.2, F33.1, F33.2 w latach 2017- 2021 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Świadczenie gwarantowane z zakresu leczenia szpitalnego szacowane na przestrzeni lat 2017-2021 w Polsce (ICD-10 F32.1, F32.2, F33.1, F33.2).

leczenie elektrowstrząsami chorych z zaburzeniami psychicznymi (5.15.12.0000274)	2017		2018		2019		2020		2021	
	dzieci	dorośli	dzieci	dorośli	dzieci	Dorośli	dzieci	dorośli	dzieci	dorośli
Oddział psychiatryczny (ogólny)		87		93		74		55		56
Oddział psychiatryczny (ogólny) dla dzieci					1		2	1		
Oddział rehabilitacji psychiatrycznej		1		3		2		2		
Oddział psychogeriatryczny				1		7		4		1

7.2. Opinia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

Agencja w dniu 12.10.2022 r. wystąpiła z prośbą do Prezesa NFZ o opinię w sprawie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) –protokoły rTMS oraz iTBS w leczeniu depresji opornej na leczenie” jako świadczenia gwarantowanego (zgodnie z art. 31a ust. 1 pkt. 7 ustawy o świadczeniach) realizowanego zgodnie z następującymi protokołami:

- rTMS w okolicy L-DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10 Hz, 4 s on, 26 s off; 3000 pulsów/sesja), całkowity czas trwania 37,5 min; 20 sesji,
- iTBS w okolicy L-DLPFC (120% RMT, salwy tripletów o częstotliwości 50 Hz powtarzane z częstotliwością 5 Hz, 2 s on, 8 s off, 600 bodźców/sesja), czas trwania 3min 9 s; 20 sesji,

W dniu 26.10.2022 Agencja ponownie wystąpiła z prośbą do Prezesa NFZ o dodatkową opinię w związku z rozszerzeniem zakresu zlecenia o dodatkowy protokół:

- 10 Hz rTMS w okolicy L-DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10Hz, 4 s on, 11 s off; 3000 pulsów/sesja), całkowity czas trwania 19 min; 20sesji.

Prezes NFZ w piśmie z dnia 31 października b.r. wskazał, że zakres danych przedstawiony w Karcie Problemu Zdrowotnego nie pozwala na sporządzenie opinii w zakresie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.

7.3 Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie AOTMiT

7.3.1. Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy

Poniżej przedstawiono założenia i metodykę analizy skutków finansowych w przypadku ewentualnego objęcia refundacją ocenianego świadczenia:

- Oszacowania skutków finansowych przeprowadzono dla populacji dorosłych ze zdiagnozowaną depresją lekooporną; Świadczeniem zostaną objęci pacjenci z epizodami depresyjnymi o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim opornym na leczenie (ICD10 F32.1, F32.2), oraz pacjenci z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim opornym na leczenie. (ICD10 F33.1, F33.2);
- Założenia populacyjne oparto na danych zawartych w bazie danych ŚWIAD za okres 2017-2021;
- Oszacowania przeprowadzono dla rocznego horyzontu czasowego;
- Oszacowania przeprowadzono dla realizacji świadczenia, na które składa się 20 sesji (wariant podstawowy - zgodnie z KPZ) oraz 30 sesji (wariant dodatkowy - na podstawie wyników analizy klinicznej);

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

- Ze względu na porównywalne efekty i możliwości realizacji na dostępnym dla świadczeniodawców sprzęcie protokołów:
 - o 10 Hz rTMS w okolicy L-DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10 Hz, 4 s on, 26 s off; 3000 pulsów/sesja), całkowity czas trwania 37,5 min i
 - o 10 Hz rTMS w okolicy L-DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10 Hz, 4 s on, 11 s off; 3000 pulsów/sesja), całkowity czas trwania 19 min,
- wyceniono krótszy z nich. Realizacja dłuższego wiązałaby się, zarówno z wyższymi kosztami i większym dyskomfortem pacjenta.
- W wycenie procedury rTMS uwzględniono koszty:

[Redacted text]

- Realizacja świadczeń będzie odbywać się w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej w ramach
 - o Poradni Zdrowia Psychicznego
 - o Centrów Zdrowia Psychicznego
 - o Specjalistycznych i klinicznych szpitali psychiatrycznych
 - o Oddziałów Psychiatrycznych w szpitalach wielospecjalistycznych

7.3.2. Wielkość populacji docelowej

Szacuje się, że na depresję w Polsce cierpi około 1,5 miliona osób. 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, a zatem aż u 1/3 pacjentów można stwierdzić depresję oporną na leczenie (TRD). W niniejszej analizie przedstawiono szacowanie wielkości populacji potencjalnie kwalifikującej się do wnioskowanego świadczenia. Metodologię oraz wyniki oszacowań przedstawiono poniżej².

Tabela 31. Zestawienie danych dotyczących szacowanej obecnej wielkości populacji docelowej w skali roku (ICD- 10 F32.1, F32.2, F33.1 , F33.2).

Lp.	Źródło oszacowania	Obecna liczba chorych w Polsce
1	KPZ	Obecnie szacuje się, że na depresję w Polsce cierpi około półtora miliona osób. 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).
2	Opinia eksperta 1 (konsultant krajowy)	Zgodnie z KPZ

3	Opinia eksperta 2	40 000
4	Opinia eksperta 3	261 000
5	Opinia eksperta 4	1/3 pacjentów leczonych z zaburzeniami depresyjnymi
6	Opinia eksperta 5	34 800
7	Opinia eksperta 6	700 000
8	Opinia eksperta 7	Brak danych
9	Opinia eksperta 8	500 000
10	Opinia eksperta 9	300 000- 400 000
4	NFZ	Brak danych
<i>Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie KPZ, opinii ekspertów, stanowiska NFZ</i>		

Tabela 32. Zestawienie danych dotyczących szacowanych nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce

Lp.	Źródło oszacowania	Obecna liczba nowych zachorowań na depresję	Obecna liczba nowych zachorowań na depresję lekooporną (ICD-10 F32.1, F32.2, F33.1, F33.2).
1	KPZ	Brak danych	Brak danych
2	Opinia eksperta 1	Brak danych	Brak danych
2	Opinia eksperta 2	241,7tys.	Brak danych
4	Opinia eksperta 3	Ok. 1% populacji, czyli 367 tys.	113 000,1
5	Opinia eksperta 4	57,3/100 tys. Leczeni po raz pierwszy w opiece ambulatoryjnej 20,4/ 100 tys. Leczeni po raz pierwszy w opiece całodobowej Brak danych	Brak danych
6	Opinia eksperta 5	Brak danych	-
7	Opinia eksperta 6	Brak danych	-
8	Opinia eksperta 7	Brak danych	-
9	Opinia eksperta 8	Brak danych	-
10	Opinia eksperta 9	6-12% populacji dorosłej	-
4	NFZ	Brak danych	Brak danych
<i>Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie KPZ, opinii ekspertów, stanowiska NFZ</i>			

7.3.3. Liczebność populacji - oszacowanie własne AOTMiT

Oszacowanie liczby pacjentów z depresją korzystających ze świadczeń w ramach NFZ dla osób z rozpoznaniem głównym ICD-10 F32.1, F32.2, F33.1, F33.2 przeprowadzono na podstawie danych z lat 2017-2021.

Tabela 33. Zestawienie liczby pacjentów z depresją korzystających ze świadczeń w ramach NFZ na przestrzeni lat 2017-2021 w Polsce (ICD-10 F32.1, F32.2, F33.1, F33.2).

ICD-10	2017		2018		2019		2020		2021	
	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli
F32.1 F32.2 F33.1 F33.2	1 766	72 460	2 286	71 932	2 678	72 685	2 570	71 769	4 314	76 901

W poniższej tabeli uwzględniono liczbę pacjentów, z co najmniej jednym z kodów ICD-10 **F32.1, F32.2, F33.1, F33.2**, z wykluczeniem osób, u których występują choroby współistniejące (padaczka ICD10 G40) lub u których wykonano procedury ICD-9, będące przeciwwskazaniem do wykonywania TMS.

- **20.95** - Wszczepienie elektromagnetycznego przyrządu słuchowego
- **20.96**- Wszczepienie/ wymiana protezy ślimaka - nie określone inaczej
- **20.97**- Wszczepienie/ wymiana jednokanałowej protezy ślimaka
- **20.98** - Wszczepienie/ wymiana wielokanałowej protezy ślimaka
- **20.991** - Wszczepienie/ wymiana implantu ucha środkowego

- **20.992** -Wszczepienie/ wymiana implantu pniowego
- **20.993** -Wszczepienie/ wymiana innego implantu słuchowego
- **02.93** - Wszczepienie stymulatora mózgu

Tabela 34. Liczba pacjentów z depresją korzystających ze świadczeń w ramach NFZ na przestrzeni lat 2017- 2021 w Polsce po wykluczeniu osób, u których stwierdzono ww. przeciwwskazania do wykonania TMS.

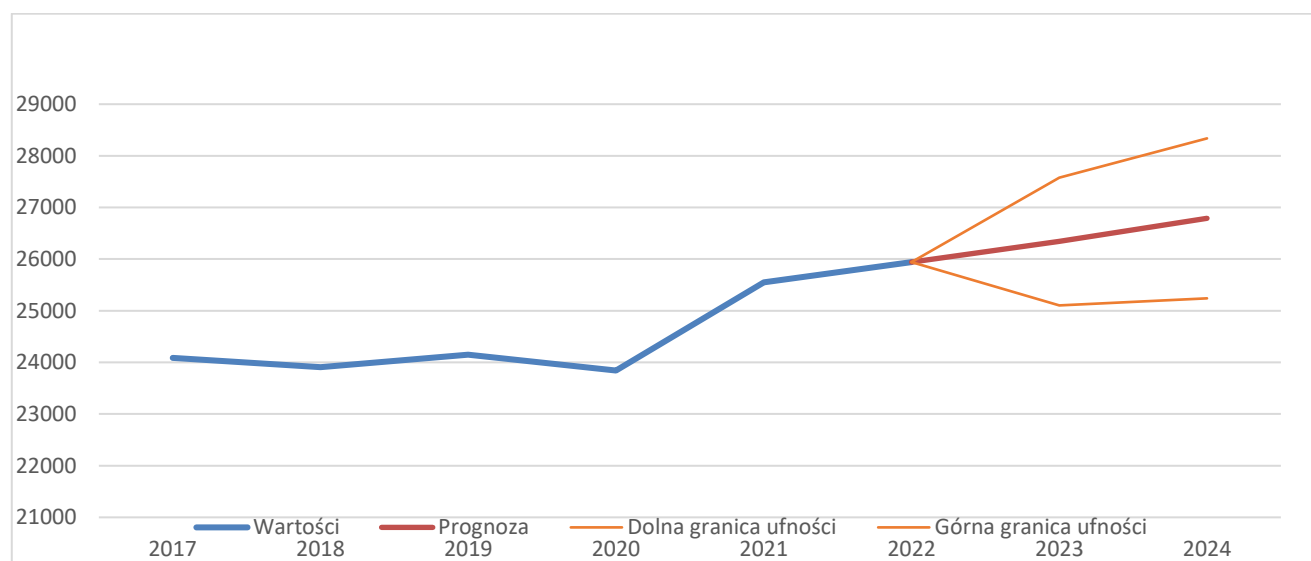
2017		2018		2019		2020		2021	
Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli
1 761	72 269	2 280	71 725	2 676	72 458	2 563	71 529	4 306	76 654

W związku z tym, że wnioskowane wskazanie obejmuje populację pacjentów z depresją oporną na leczenie, zgodnie z KPZ i informacjami uzyskanymi od ekspertów powołujących się na publikacje^{51,52}, przyjęto założenie, że **lekooporność dotyczy 1/3 pacjentów z depresją**. Liczba pacjentów korzystających ze świadczeń NFZ ze wskazaniem do stosowania terapii TMS została przedstawiona poniżej.

Tabela 35. Liczba pacjentów korzystających ze świadczeń NFZ, ze wskazaniem do stosowania terapii TMS w latach 2017-2021 w Polsce

Lata	2017		2018		2019		2020		2021	
Liczba pacjentów	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli
	587	24090	760	23908	892	24153	854	23843	1435	25551

Opierając się na danych historycznych Agencja dokonała ekstrapolacji danych dotyczących liczebności pacjentów z lat (2017-2021) celem określenia szacowanej liczebności populacji ze wskazaniem do stosowania TMS w przyjętym 2-letnim horyzoncie czasowym w latach 2023-2024.



Rysunek 1. Populacja dorosłych z depresją lekooporną (ICD-10 F32.1, F32.2, F33.1, F33.2) z prognozą na lata 2023-2024

Tabela 36. Prognozowana liczebność populacji ze wskazaniem do stosowania TMS w przyjętym rocznym horyzoncie czasowym

Wielkość populacji (oszacowania własne Agencji)	2023
	Dorośli
	26 341

⁵¹ Al-Herbi KS. Treatment-resistant depression: Therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 369–388

⁵² Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D i wsp. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D Report. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163(11): 1905–1917.

7.3.4. Koszt świadczenia oraz monitorowania pacjentów

Na koszt świadczenia składa się:

- kwalifikacja - konsultacja psychiatryczna,
- sesja z kalibracją i pierwszym wyznaczeniem progu stymulacji (pierwsza stymulacja) - czynności wykonywane przez lekarza psychiatrę,
- sesja z wyznaczenie progu stymulacji w 2., 3. i 4. tygodniu - czynności wykonywane przez lekarza psychiatrę, wskazane jest wykonanie raz na tydzień,
- sesja stymulacji - realizowanej przez technika,
- wizyta podsumowująca - konsultacja psychiatryczna.

W poniższej tabelach zestawiono koszty wykonywanych procedur dla analizowanych protokołów przy uwzględnieniu realizacji 20 i 30 sesji.

Tabela 37. Oszacowanie kosztu świadczenia (20 i 30 sesji)

	Koszt dla protokołu „dash” (PLN)		Koszt dla protokołu iTBS (PLN)	
	Dane z 2022 r.	Z mnożnikiem na 2023 r.	Dane z 2022 r.	Z mnożnikiem na 2023 r.
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt cyklu (20 sesji)	2 510,22	2 945,41	1 787,71	2 097,64
Koszt cyklu (30 sesji)	3 618,91	4 246,31	2 535,15	2 974,66
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Szacunkowe koszty jednej sesji TMS określone na podstawie opinii ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli nr. 67 (rozdz. 10.4.4).

7.3.5. Wyniki analizy

Tabela 38. Prognozowane Koszty świadczenia w roku 2023 dla protokołu „dash” i iTBS dla 20 i 30 sesji

	Prognozowane Koszty świadczenia dla protokołu „dash” (PLN) - najbardziej prawdopodobna populacja	Prognozowane Koszty świadczenia dla protokołu iTBS (PLN) - najbardziej prawdopodobna populacja
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: oszacowanie własne Agencji

7.3.6. Ograniczenia

- Przewiduje się wzrost zachorowalności na choroby psychiatryczne, stanowiące wskazanie do zabiegów z zakresu przezczaszkowej stymulacji magnetycznej. Prognozowana populacja może ulec zwiększeniu na przestrzeni kolejnych lat, jednak niemożliwe jest dokładne określenie w jakim zakresie, na potrzeby analizy przyjęto szacunkowe wartości na podstawie danych historycznych świadczeń pacjentów z depresją korzystających ze świadczeń w ramach NFZ
- Podane w analizie koszty procedury są kosztami orientacyjnymi. Dopiero w przypadku podjęcia decyzji o zakwalifikowaniu procedury „Powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) w leczeniu depresji odpornej na leczenie” do wykazu świadczeń gwarantowanych, będzie możliwa jej rzeczywista wycena (taryfikacja świadczenia). Zatem przedstawione w niniejszym opracowaniu oszacowania ewentualnych wydatków płatnika publicznego należy traktować z ostrożnością.
- Rozpiętość proponowanej szacunkowej oceny skutków finansowych wynika z jednej strony z okresu poddanego analizie, który przypadał na lata pandemii, co mogło realnie wpłynąć na sprawozdawczość świadczeń, z drugiej zaś strony z prognozowanego wzrostu kwalifikacji pacjentów do procedury, wraz ze zdobytym doświadczeniem w jej stosowaniu i popularyzacją.
- Prognozowane wydatki płatnika stanowią dodatkowe koszty interwencji medycznej (interwencja w sposób bezpośredni nie zastępuje żadnej z dotychczas stosowanych form terapii, stanowiąc jedynie poszerzenie wykazu świadczeń medycznych finansowanych w ramach środków publicznych), które przede wszystkim zależne są od przyjętej populacji docelowej.
- Obecnie osobom z depresją lekooporną można zaproponować jedynie modyfikację farmakoterapii lub terapię elektrowstrząsową, która budzi obawy u pacjentów (w 2021 r. ze świadczenia skorzystało jedynie 57 pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: 32.1, 32.2, 33.1, 33.2).
- Prezentowane wyniki przedstawiają wartości dla potencjalnych populacji docelowych w ramach szacunków na podstawie dostępnej literatury, danych epidemiologicznych oraz opinii ekspertów klinicznych. Liczba pacjentów korzystających w przyszłości z przedmiotowych świadczeń będzie uzależniona od liczby ośrodków posiadających odpowiednie doświadczenie, umiejętności oraz wyposażenie w sprzęt niezbędne do wykonywania tych zabiegów.
- W analizie nie uwzględniono kosztów szkolenia personelu, ani kosztów dostosowania i modernizacji pomieszczeń do przeprowadzania procedury.

o 7.4 Podsumowanie

Otrzymane wyniki oszacowań, przedstawione w analizie wpływu na budżet do niniejszego raportu, należy interpretować z ostrożnością mając na uwadze ograniczenia wynikające z metodyki oszacowań własnych Agencji.

Wnioski wynikające z analizy wpływu na budżet – oszacowanie własne Agencji

W przypadku wprowadzenia wnioskowanego świadczenia oraz objęcia populacji docelowej opisaną procedurą prognozowane wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia w roku 2023 wyniosą:

- Dla protokołu rTMS:
 - o 77,6 mln PLN – przy 20 sesjach
 - o 111,9 mln PLN – przy 30 sesjach.
- Dla protokołu iTBS:
 - o 55,3 mln PLN – przy 20 sesjach
 - o 78,4 mln PLN – przy 30 sesjach.

8. Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach

W celu odnalezienia informacji dotyczących rozwiązań organizacyjnych i refundacyjnych przyjętych w innych krajach, w aspekcie finansowania przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS) – dnia 18.10.2022 r. dokonano wyszukiwania wolnotekstowego w ogólnodostępnych wyszukiwarkach internetowych (w tym <https://www.google.com>), za pomocą odpowiednich słów kluczowych (repetitive transcranial magnetic stimulation, TMS, rTMS, major depressive disorder, Treatment-Resistant Depression, public funding) oraz na poniższych stronach internetowych:

- <https://www.gov.uk/> ; www.nhs.uk/ ; <https://www.cntw.nhs.uk/> (Wielka Brytania);
- <https://www.santepubliquefrance.fr/> ; <https://www.has-sante.fr/> (Francja);
- <https://www.rijksoverheid.nl/ministeries/ministerie-van-volksgezondheid-welzijn-en-sport> (Holandia);
- <http://www.mbsonline.gov.au/> ; <http://www.sahealth.sa.gov.au/> ; <https://medicalrepublic.com.au/> ; <https://www.dva.gov.au/> (Australia)
- <https://www.g-ba.de/> ; <https://www.g-ba.de/> ; <https://www.iqwig.de/> (Niemcy)
- <https://www.riigiteataja.ee/akt/122122015054> (Estonia);
- <https://e-seimas.lrs.lt/portal/documentSearch/lt> (Litwa);
- <https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/popis-ugovorenih-zdravstvenih-partnera-usluga/> (Chorwacja);
- <https://www.health.gov.sk/?zkszm> (Słowacja)
- <https://forsakringskassan.se> (Szwecja)
- <https://nyemetoder.no/> (Norwegia)
- <http://www.cadth.ca/> ; <http://www.pcodr.ca/> (Kanada)
- <https://www.medicare.gov/> (USA)

Podczas wyszukiwania odnaleziono informacje dotyczące refundacji w 5 krajach: Niemcy, Australia, USA, Kanada oraz Francja. Ponadto uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów na temat aktualnego statusu refundacyjnego TMS w innych krajach.

Podczas przeszukiwania oficjalnej strony FDA odnaleziono 5 komunikatów dotyczących terapii TMS.

W 2008 roku rTMS został zatwierdzony przez FDA⁵³ do stosowania w leczeniu depresji (ang. *major depressive disorder*, MDD) u dorosłych pacjentów, którzy nie uzyskali satysfakcjonującej odpowiedzi na co najmniej jedną linię wcześniejszego leczenia przeciwdepresyjnego, stosowanego przy minimalnej skutecznej dawce lub powyżej minimalnej skutecznej dawki przez odpowiedni czas podczas trwania obecnego epizodu choroby

Zatwierdzono również pierwsze urządzenie rTMS do leczenia dużych zaburzeń depresyjnych. System Terapii NeuroStar TMS (Neuronetics, Malvern, Pensylwania; numer 510k: K083538). Od tego czasu dopuszczone zostały 4 dodatkowe urządzenia TMS a sama terapia została przyjęta na stałe do praktyki klinicznej w Stanach Zjednoczonych. **W 2013 r.** FDA rozszerzyła zastosowanie rTMS o leczenie bólu migrenowego, następnie zaakceptowany został nowy protokół rTMS – „Dash”, który charakteryzuje się takimi samymi parametrami jak standardowa rTMS poza skróceniem czasu między seriami z 25 s. do 11 s, przez co czas trwania sesji terapeutycznej wynosi 18,75 min, (połowę czasu trwania sesji w protokole „standardowym”). **W 2018 r.** FDA zezwoliła na stosowanie przezczaszkowej stymulacji magnetycznej w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. **W 2022 r.** FDA wydała również zezwolenie na dopuszczenie przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS) jako pomoc w zaprzestaniu palenia u dorosłych.

⁵³ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K083538>

8.1. Rekomendacje refundacyjne dotyczące przezczaszkowej stymulacji magnetycznej

8.1.1 Kolumbia Brytyjska (Kanada)⁵⁴

Zgodnie z rekomendacją wydaną przez Komitet ds. Oceny Technologii (HTAC, ang. Health Technology Assessment Committee) zaleca się, aby powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna była finansowana w przypadku depresji odpornej na leczenie. Wdrożenie terapii rTMS powinno być starannie zaplanowane. Ważnymi kwestiami są szkolenia personelu medycznego, dostępność do specjalistów w dziedzinie psychiatrii w ramach systemu opieki zdrowotnej oraz spełnienie wszystkich wymagań infrastrukturalnych. Szczególny nacisk należy położyć na sprawiedliwy dostęp do leczenia dla wszystkich pacjentów z depresją oporną na leczenie.

Wymagany jest szeroki plan działania, aby mieć pewność, że terapia zostanie kompleksowo wdrożona w systemie opieki zdrowia psychicznego. Należy również rozważyć współpracę z innymi prowincjami, w których rTMS jest już publicznie dostępny.

Ustalenia Komitetu:

- Przeprowadzono metaanalizę w celu porównania skuteczności klinicznej rTMS z terapią pozorowaną lub elektrowstrząsową (ECT). W porównaniu z rTMS pozorowanym, analiza wykazała, że rTMS dwukrotnie częściej skutkuje odpowiedzią i remisją. Nie stwierdzono statystycznej różnicy między rTMS a ECT w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi lub remisji. Mimo, dokonanego porównania, **rTMS nie mógłby zastąpić ECT w ścieżce leczenia, ponieważ CANMAT zaleca rTMS jako leczenie 1 rzutu i ECT jako leczenie 2 rzutu dla osób z depresją, u których co najmniej 1 próba leczenia przeciwdepresyjnego zakończyła się niepowodzeniem.**
- Analiza efektywności kosztowej wykazała, że **rTMS był droższy i skuteczniejszy niż terapia pozorowana** w osiąganiu odpowiedzi i remisji, przy rosnącym koszcie za QALY uzyskanym odpowiednio w wysokości 13 084 USD (63 980,76 zł) i 20 203 USD (98 792,67 zł).
- **W porównaniu z ECT, rTMS był tańszy i bardziej skuteczny** w osiągnięciu odpowiedzi, a także tańszy i bardziej skuteczny w osiąganiu remisji (koszt ECT na zyskany QALY wyniósł 328 325 USD (1 605 509,25 zł) w porównaniu z rTMS). Mimo wszystko, **rTMS nie mógłby zastąpić ECT w ścieżce leczenia.**
- Pracownicy służby zdrowia, uważają, że istnieje luka w leczeniu pacjentów z depresją oporną na leczenie (TRD, ang. *treatment-resistant depression*), którzy nie zareagowali na leki przeciwdepresyjne lub ich nie tolerują, nie są wystarczająco chorzy, aby wymagać ECT lub nie mają do tej terapii dostępu. rTMS jest postrzegany jako dobrze przygotowany do wypełnienia tej luki w leczeniu, biorąc pod uwagę przeanalizowaną literaturę dotyczącą skuteczności i względną łatwość przeprowadzenia terapii. rTMS został również opisany jako alternatywna opcja leczenia dla pacjentów przed wdrożeniem terapii ECT, ponieważ rTMS jest mniej inwazyjny oraz ma mniej skutków ubocznych. Dane dotyczące rTMS ewoluują wraz z pojawiającymi się badaniami nad różnymi protokołami rTMS (np. krótszy czas trwania) i jego zastosowaniem w innych wskazaniach (np. zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne). Wdrożenie rTMS może być opłacalne w dłuższej perspektywie, ponieważ leczenie może stać się przydatne w szerszym zakresie zaburzeń.
- W analizie wpływu na budżet oceniono trzy scenariusze: (1) utrzymanie status quo, (2) finansowanie rTMS przez prowincje oraz (3) łączne finansowanie sektora publicznego z prywatnym. Zarówno scenariusz 2, jak i 3 jest wspierany przez metaanalizę i analizę opłacalności, a także jest dostosowany do perspektyw dostawców opieki zdrowotnej, którzy uważają, że istnieje luka w leczeniu pacjentów z TRD.

⁵⁴ <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/about-bc-s-health-care-system/partners/health-authorities/bc-health-technology-assessment/health-technology-assessments/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-rtms-for-treatment-resistant-depression?keyword=tms>

8.1.2 Francja

Odnaleziono dokument z lipca 2022 r. francuskiej organizacji Haute Autorité de Santé (HAS), która jest niezależnym organem publicznym o charakterze naukowym, utworzonym na mocy francuskiej ustawy z dnia 13 sierpnia 2004 r. dotyczącej ubezpieczenia zdrowotnego.

Opinia nr 2022.0049/AC/SEAP z dnia 21 lipca 2022 r. dotyczy wpisania na listę świadczeń gwarantowanych terapii TMS w leczeniu depresji opornej na leczenie u dorosłych.

rTMS oceniano przy użyciu protokołu HF-G (lewa półkula) z cewką F8 (z neuronawigacją lub bez niej) znanego dalej jako "konwencjonalny".

„Protokół konwencjonalny” rTMS oceniano jako leczenie wspomagające do leczenia farmakologicznego i psychoterapii u pacjentów z depresją oporną ma leczenie (definiowaną jako niepowodzenie co najmniej 2 różnych dobrze prowadzonych linii farmakologicznych). rTMS oceniono w dwóch odrębnych sytuacjach klinicznych:

- w ostrej fazie depresji opornej na leczenie poprzez codzienne sesje od 4 do 6 tygodni (populacja docelowa, której to dotyczy, pozostaje słabo zdefiniowana w tym wskazaniu; obecnie od 120 do 200 000 pacjentów, z każdym rokiem od 25 000 do 45 000 nowych przypadków);
- w zapobieganiu nawrotom w fazie konsolidacji (po osiągnięciu remisji u pacjentów opornych na leczenie) poprzez prowadzenie sesji podtrzymujących, które są bardziej rozłożone w czasie (dłuższe odstępy czasu przez kilka miesięcy).

Strategia terapii skojarzonej rTMS z lekami i psychoterapią jest porównywana z dwoma pozostałymi (referencyjnymi) strategiami postępowania terapeutycznego u pacjentów opornych na leczenie, którymi są: najczęściej optymalizacja farmakologiczna lub ECT w szczególnych przypadkach.

Biorąc pod uwagę wyniki oceny rTMS protokołem HF-G (lewa półkula) w tym wskazaniu:

- w odniesieniu do skuteczności, dane z metaanalizy przeprowadzonej przez HAS i porównanie strategii integrującej rTMS (protokół konwencjonalny) z procedurą pozorowaną wskazują, że w ostrej fazie depresji, **rTMS ma niewielki wpływ na poprawę stanu zdrowia pacjentów**, bez istotnego przełożenia klinicznego. Nie ma zatem dowodów na skuteczność rTMS w tym wskazaniu. Opublikowane dotychczas dane nie pozwalają na ocenę wartości dodanej programu zapobiegania nawrotom depresji z wykorzystaniem sesji podtrzymujących rTMS w okresie sześciu miesięcy i dłużej, w porównaniu ze zwykłym postępowaniem;
- w odniesieniu do bezpieczeństwa, dane z literatury oraz stanowisko grupy roboczej sugerują, że technika ta jest stosunkowo dobrze akceptowana. W badaniach klinicznych przedwczesne wycofanie się z leczenia (5 do 15%) wynikały bardziej z osobistych ograniczeń niż działań niepożądanych związanych z leczeniem;
- w odniesieniu do strategii optymalizacji farmakologicznej: brak możliwości określenia terapeutycznej wartości dodanej rTMS ze względu na brak danych porównawczych,
- w porównaniu z terapią elektrowstrząsami: dane sugerują **mniejszą skuteczność rTMS**. Oceniani w badaniach pacjenci z cięższą postacią choroby, kierowani są w pierwszej kolejności na terapię ECT. Na podstawie danych z przeglądu literatury panel uznał, że rTMS **nie jest akceptowalną alternatywą** dla ECT.

Mając na uwadze wszystkie powyższe aspekty, Haute Autorité de Santé **negatywnie ocenia** włączenie przezczaszkowej stymulacji magnetycznej do wykazu świadczeń gwarantowanych, w celu leczenia opornej depresji u dorosłych.

Haute Autorité de Santé podkreśla, że prowadzone są liczne projekty badań klinicznych z szybszymi protokołami rTMS, które mają na celu optymalizację leczenia opornej na leczenie depresji poprzez zastosowanie obrazowania funkcjonalnego i innych zaawansowanych badań. Protokoły, które są w trakcie opracowywania, mogą być przedmiotem późniejszej oceny Haute Autorité de Santé, jeśli pozwolą na to dostępne dane.

8.2. Status refundacyjny TMS w innych krajach

Poniższa tabela przedstawia aktualny status refundacyjny terapii TMS (Australia, Niemcy, Wielka Brytania, Szwecja, Holandia, USA).

Tabela 39. Aktualny status refundacyjny w innych krajach

Kraj	Poziom refundacji	Zasady finansowania
Australia	<p>Kod 14216 Przeznaczszkowa stymulacja magnetyczna (TMS); pierwszy zabieg - wyznaczenie obszaru stymulacji oraz progu motorycznego Koszt: 189,40 USD (926,166 zł)</p>	<p>Od 1 listopada 2021 r. rząd australijski zapewnia finansowanie w wysokości 288,5 mln USD (1 410 765 000 zł) w ciągu najbliższych czterech lat na wsparcie terapii TMS. Szacuje się, że w tym okresie około 90 000 pacjentów będzie mogło skorzystać z ww. terapii. Dopłata do świadczenia wynosi odpowiednio 75% = 142,05 USD (694,62 zł) lub 85% = 161 USD (787,29 zł), w zależności od wykupionego pakietu ubezpieczeniowego. Pacjent, musi spełnić następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ukończone 18 lat zdiagnozowany ciężki epizod depresyjny brak poprawy w przypadku epizodu depresji pomimo odpowiedniego leczenia (co najmniej dwóch różnych klas leków przeciwdepresyjnych) oraz psychoterapii brak wcześniejszego leczenia rTMS w warunkach publicznych/prywatnych.
	<p>Kod 14217 Przeznaczszkowa stymulacja magnetyczna (TMS); kontynuacja leczenia Koszt: 162,55 USD (794,87 zł)</p>	<p>Leczenie rTMS do 35 sesji świadczonych przez psychiatrę, jeśli pacjent wcześniej otrzymał usługę zgodnie z pozycją 14216. Dopłata do świadczenia wynosi odpowiednio 75% = 121,95 USD (596,34 zł) lub 85% = 138,20 USD (675,80 zł), w zależności od wykupionego pakietu ubezpieczeniowego.</p>
Niemcy	<p>Kod ZP75</p>	<p>Finansowanie w ramach PEPP (Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie Psychosomatik), systemu zryczałtowanego finansowania psychiatrii i psychosomatyki.</p>
	<p>01. Usługa podstawowa TMS 106,29 EUR (510,19 zł)</p>	
	<p>02. Sesja terapeutyczna 68,19 EUR (327,31 zł)</p>	
Wielka Brytania	<p>Kod A09.8 Inna określona neurostymulacja mózgu</p>	<p><u>Według eksperta</u> finansowanie ze środków publicznych przez NHS (National Health Service) dostępne tylko w wybranych okręgach administracyjnych.</p>
Szwecja	<p>Kod AAGB00 Przeznaczszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) <u>Według eksperta</u> koszt wynosi (100-150 EUR) (480-720 zł)</p>	<p>b.d.</p>
Holandia	<p>b.d.</p>	<p>Zorginstituut Nederland ustalił, że rTMS jest refundowany z podstawowego ubezpieczenia od czerwca 2017 r. dla pacjentów, u których wystąpiła depresja oporna na leczenie (co najmniej dwie stałe formy terapii okazały się niewystarczająco skuteczne, np. dwa różne rodzaje leków przeciwdepresyjnych, dwa rodzaje psychoterapii lub połączenie leków przeciwdepresyjnych i psychoterapii).</p>
USA	<p>Kod 90867 pierwsza terapia, wyznaczenie obszaru stymulacji oraz progu motorycznego;</p>	<p><u>Według eksperta</u> koszt rTMS w USA wynosi 235 USD (1 149,15 zł). Terapia finansowana jest w 80% przez fundusz Medicare 80% = 188 USD (919,32 zł).</p>
	<p>Kod 90868 kolejne sesje rTMS</p>	
	<p>Kod 90869 kolejne określenie progu motorycznego rTMS;</p>	

Wykaz skrótów:

bd – brak danych, rTMS – powtarzalna przeznaczszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*).

Podsumowanie

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez ekspertów, niniejsza technologia finansowana jest w 11 krajach (Stany Zjednoczone, Kanada, Australia, Wielka Brytania, Holandia, Dania, Finlandia, Szwecja, Francja, Niemcy, Serbia), nie mniej jednak nie udało się zweryfikować wszystkich informacji w oparciu o dane pochodzące ze źródeł oficjalnych stron rządowych ww. krajów. Dokładne informacje o sposobie refundacji zostały odnalezione jedynie w Niemczech oraz Australii. W Niemczech finansowanie odbywa się w ramach PEPP – systemu zryczałtowanego finansowania psychiatrii i psychosomatyki i wynosi 106,29 EUR (510,19 zł) za jeden zabieg TMS. W Australii pierwszy zabieg TMS wyceniany jest na 189,40 USD (926,166 zł), natomiast każdy następny przy kontynuacji leczenia na 162,55 USD (794,87 zł). Dofinansowanie z funduszu Medicare wynosi od 75% do 85% w zależności od wykupionego pakietu medycznego. Odnaleziono również dwie rozbieżne opinie dotyczące finansowania TMS w depresji odpornej na leczenie ze środków publicznych - pozytywna opinia Komitetu ds. Oceny Technologii (HTAC, ang. Health Technology Assessment Committee) w Kolumbii Brytyjskiej, negatywne stanowisko HAS (fr. Haute Autorité de Santé).

9. Piśmiennictwo

Tabela 40. Źródła

Źródła badań pierwotnych	
O'Reardon 2007	O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. <i>Biol Psychiatry</i> . 2007 Dec 1;62(11):1208-16. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.01.018. Epub 2007 Jun 14. PMID: 17573044.
George 2010	George MS, Lisanby SH, Avery D et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. <i>Arch Gen Psychiatry</i> . 2010 May;67(5):507-16. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.46. PMID: 20439832.
Croarkin 2021	Croarkin PE, Elmaadawi AZ, Aaronson ST et al. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adolescents: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2021 Jan;46(2):462-469. doi: 10.1038/s41386-020-00829-y. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32919400; PMCID: PMC7852515.
Blumberger 2018	Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. <i>Lancet</i> . 2018 Apr 28;391(10131):1683-1692. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30295-2. Epub 2018 Apr 26. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2018 Jun 23;391(10139):e24. PMID: 29726344.
Fitzgerald 2020	Fitzgerald PB, Chen L, Richardson K et al. A pilot investigation of an intensive theta burst stimulation protocol for patients with treatment resistant depression. <i>Brain Stimul</i> . 2020 Jan-Feb;13(1):137-144. doi: 10.1016/j.brs.2019.08.013. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31477542.
Kito 2019	Kito S, Miyazi M, Nakatani H et al. Effectiveness of high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial of 37.5-minute vs 18.75-minute protocol. <i>Neuropsychopharmacol Rep</i> . 2019 Sep;39(3):203-208. doi: 10.1002/npr2.12066. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31240870; PMCID: PMC7292276.
Rush 2006	Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D i wsp. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D Report. <i>Am. J. Psychiatry</i> 2006; 163(11): 1905–1917.
Źródła badań wtórnych	
Vogel 2022	Vogel J, Soti V. How Far Has Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Come Along in Treating Patients With Treatment-Resistant Depression? <i>Cureus</i> . 2022 Jun 14;14(6):e25928. doi: 10.7759/cureus.25928. PMID: 35711250; PMCID: PMC9196141.
Majumder 2021	Majumder P, Balan S, Gupta V et al. The Safety and Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Major Depression Among Children and Adolescents: A Systematic Review. <i>Cureus</i> . 2021 Apr 19;13(4):e14564. doi: 10.7759/cureus.14564. PMID: 34026380; PMCID: PMC8133761.
HQO 2016	Health Quality Ontario. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Ont Health Technol Assess Ser</i> . 2016 Mar 1;16(5):1-66. PMID: 27099642; PMCID: PMC4808719.
Al-harbi 2012	Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: Therapeutic trends, challenges, and future directions. <i>Patient Prefer Adherence</i> 2012; 6: 369–388
Wytyczne kliniczne	
PTP 2021	Samochowiec 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, <i>Psychiatr. Pol.</i> Online First 2021; 220:1–25
KK 2021	Galecki P., Bliźniewska-Kowalska K., Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii, <i>Psychiatr. Pol.</i> 2021; 55(1): 7–21
VA/DoD 2022	VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder, Department of Veterans Affairs Department of Defense, The Management of Major Depressive Disorder Work Group, Office of Quality and Patient Safety, Veterans Health Administration & Clinical Quality Improvement Program, Defense Health Agency, źródło internetowe: https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/VADoDMDDCPGFinal508.pdf
DTTD 2022	Treatment of difficult-to-treat depression—clinical guideline for selected interventions Stine Moeller.S. B., Gbylc K. Hjørthøj C i in., <i>Nordic Journal of Psychiatry</i> 2022, Vol. 76, No. 3, 177–188
EBG 2020	Lefaucheur J-P, Aleman A., Chris Baeken Ch. i in., Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018), <i>Clinical Neurophysiology</i> 131 (2020) 474–528
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, <i>BMC Psychiatry</i> 2019; 19:262
CR 2018	Shawn M. McClintock S. M., Irving M. R., Carpenter L.L i in. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression, <i>J Clin Psychiatry</i> . 2018 ; 79(1):16cs10905

CANMAT 2016	Milev R., Giacobbe P., Kennedy S.H. i in., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments, Can J Psychiatry 2016 Sep;61(9):561-75.
BAP 2015	Cleare A., Pariante C.M., Young A.H. i in., Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines, Journal of Psychopharmacology 2015, 29(5):459–525
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence, Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression, Interventional procedures guidance 2015, źródło internetowe: https://www.nice.org.uk/guidance/ipg542
WFSBP 2015	Bauer M., Severus E., Köhler S. i in., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder-Update 2015, The World Journal of Biological Psychiatry 2015; 16:76-95
APA 2010	Gelenberg A.J., Freeman M.P., Markowitz J.C. i in., Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition, źródło internetowe: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd-1410197717630.pdf
Przegląd analiz ekonomicznych	
Zhao 2018	Zhao YJ, Tor PC, Khoo AL, Teng M, Lim BP, Mok YM. Cost-Effectiveness Modeling of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Compared to Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Depression in Singapore. Neuromodulation. 2018 Jun;21(4):376-382. doi: 10.1111/ner.12723. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29143405.
Voigt 2017	Voigt J, Carpenter L, Leuchter A. Cost effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation to antidepressant medications after a first treatment failure for major depressive disorder in newly diagnosed patients – A lifetime analysis. PLoS One. 2017 Oct 26;12(10):e0186950. doi: 10.1371/journal.pone.0186950. PMID: 29073256; PMCID: PMC5658110.
Zemplényi 2022	Zemplényi A, Józwiak-Hagymásy J, Kovács S, Erdősi D, Boncz I, Tényi T, Osváth P, Voros V. Repetitive transcranial magnetic stimulation may be a cost-effective alternative to antidepressant therapy after two treatment failures in patients with major depressive disorder. BMC Psychiatry. 2022 Jun 28;22(1):437. doi: 10.1186/s12888-022-04078-9. PMID: 35764989; PMCID: PMC9238085.
Xie 2019	Xie X, Falk L, Brophy JM, Tu HA, Guo J, Gajic-Veljanoski O, S kich N, Dhalla IA, Ng V. A Non-inferiority Framework for Cost-Effectiveness Analysis. Int J Technol Assess Health Care. 2019;35(4):291-297. doi: 10.1017/S0266462319000576. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31337452.
HQO 2016	Health Quality Ontario. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: An Economic Analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2016 Mar 1;16(6):1-51. PMID: 27110317; PMCID: PMC4808718.
Valejo-Torres 2015	Vallejo-Torres L, Castilla I, González N, Hunter R, Serrano-Pérez P, Perestelo-Pérez L. Cost-effectiveness of electroconvulsive therapy compared to repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant severe depression: a decision model. Psychol Med. 2015 May;45(7):1459-70. doi: 10.1017/S0033291714002554. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25354790; PMCID: PMC4413854.
Teng 2021	Teng M, Khoo AL, Zhao YJ, Abidin E, Mok YM, Lim BP, Tor PC. Neurostimulation therapies in major depressive disorder: A decision-analytic model. Early Interv Psychiatry. 2021 Dec;15(6):1531-1541. doi: 10.1111/eip.13091. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33254283.
Fitzgibbon 2019	Fitzgibbon KP, Plett D, Chan BCF, Hancock-Howard R, Coyte PC, Blumberger DM. Cost-Utility Analysis of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Ontario. Can J Psychiatry. 2020 Mar;65(3):164-173. doi: 10.1177/0706743719890167. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31801363; PMCID: PMC7019468.
Ghiasvand 2016	Ghiasvand H, Moradi-Joo M, Abolhassani N, Ravaghi H, Raygani SM, Mohabbat-Bahar S. Economic evaluation of resistant major depressive disorder treatment in Iranian population: a comparison between repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with electroconvulsive. Med J Islam Repub Iran. 2016 Feb 17;30:330. PMID: 27390700; PMCID: PMC4898845.
CADTH 2019	Pohar R, Farrah K. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Patients with Depression: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines – An Update [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jun 28. PMID: 31433608.
Pozostałe źródła	
	Galecki P., K. Bliźniewska-Kowalska, Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii
	Karta Problemu Zdrowotnego (KPZ)
	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0, AOTMiT
	https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/about-bc-s-health-care-system/partners/health-authorities/bc-health-technology-assessment/health-technology-assessments/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-rtms-for-treatment-resistant-depression?keyword=tms
	https://journals.viamedica.pl/psychiatria/article/viewFile/40404/27891
	https://psychiatria.org.pl/news,tekst,397,leczenie_elektrowstrzasowe_w_polsce_update_
	https://www.termedia.pl/poz/Terapia-elektrowstrzasowa-w-psychiatrii,40875.html

	https://www.studocu.com/pl/document/wyzsza-szkola-bankowa-w-poznaniu/psychologia-w-zarządzaniu/bsi-bsi-wersja-oryginalna/35141779
	https://psychologiazaburzen.pl/qids-sr-test-na-depresje/
	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2880930/
	https://www.diagnozyka-umyslu.pl/kwestionariusz-phq-9
	National Collaborating Centre for Mental Health, National Institute for Health & Clinical Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: treatment and management. National clinical practice guideline 91. London: British Psychological Society, The Royal College of Psychiatrists, 2010.
	https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/k083538.pdf

10. Załączniki

10.1. Pełne opinie ekspertów klinicznych

W tabelach poniżej przedstawiono pełne treści opinii otrzymanych od ekspertów klinicznych.

Tabela 41. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej we wszystkich wskazaniach, jest związane z następującym priorytetem zdrowotnym

Ekspert	Opinia
Ekspert 1 prof. dr hab. n. med. Piotr Gałęcki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii	<ul style="list-style-type: none">rehabilitacja,choroby psychiczne. <p><u>Uzasadnienie:</u> przewlekłe lekooporne zaburzenia depresyjne mogą wymagać rehabilitacji, więc procedura w mojej opinii dotyczy zarówno zaburzeń psychicznych, jak i rehabilitacji psychiatrycznej zmniejszając jej ewentualne koszty.</p>
Ekspert 2 lek. med. Ewa Bartecka- Piłasiwicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa dolnośląskiego	<ul style="list-style-type: none">choroby psychiczne. <p><u>Uzasadnienie:</u> Zaburzenia psychiczne są jedną z najbardziej istotnych przyczyn cierpienia ludzi na świecie przyczyniając się do znacznego skrócenia długości życia, obniżenia dobrostanu jednostki. Zdrowie psychiczne jest jednym z fundamentalnych dóbr osobistych człowieka.</p>
Ekspert 3 prof. dr hab. n. med. Jolanta Kucharska-Mazur Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa zachodnio-pomorskiego	<ul style="list-style-type: none">choroby psychiczne. <p><u>Uzasadnienie:</u> Przeznaczkowa stymulacja magnetyczna, zarówno w wersji rTMS, jak i iTBS, jest zatwierdzoną przez FDA metodą leczenia lekoopornej depresji. Ponadto trwają badania nad jej wykorzystaniem terapeutycznym w takich zaburzeniach jak: zaburzenia dwubiegunowe, napady paniki, zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne, schizofrenia, katatonie, zespół stresu pourazowego i uzależnienia.</p>
Ekspert 4 dr hab. n. med. Beata Galińska- Skok Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa podlaskiego	<ul style="list-style-type: none">choroby psychiczne. <p><u>Uzasadnienie:</u> Według klasyfikacji ICD-10 epizody depresyjne o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, w tym epizody w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających są zaliczane do zaburzeń psychicznych.</p>
Ekspert 5 prof. dr hab. n. med. Agata Szulc prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	<ul style="list-style-type: none">leczenie uzależnień,choroby psychiczne,leczenie bólu,leczenie pacjentów geriatrycznych, niepełnosprawnych oraz niesamodzielnych. <p><u>Uzasadnienie:</u> Technologia ma przede wszystkim zastosowanie w psychiatrii w leczeniu depresji lekoopornej, może mieć zastosowanie w neurologii i leczeniu bólu, leczeniu uzależnień i otypień.</p>
Ekspert 6 dr hab. n. med. Adam Wysokiński	<ul style="list-style-type: none">choroby psychiczne. <p><u>Uzasadnienie:</u> Depresja jest jedną z najczęstszych chorób psychicznych, dotykająca według różnych oszacowań do 25% populacji ogólnej. Depresja szczególnie często występuje u osób starszych, jednak dynamiczny wzrost liczby rozpoznań obserwuje się również u dzieci i młodzieży.</p>

<p>Ekspert 7 dr n. med. Anna Poleszczyk</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie uzależnień, choroby psychiczne, zdrowie w środowisku nauki, pracy i zamieszkania, leczenie pacjentów geriatrycznych, niepełnosprawnych oraz niesamodzielnych. <p><u>Uzasadnienie:</u> 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 dowolne nasilonego epizodu depresyjnego. Obecnie szacuje się, że na depresję w Polsce cierpi około półtora miliona osób. Depresja może wystąpić w każdym wieku. Objawy depresji pojawiają się najczęściej po raz pierwszy w późnym okresie młodzieńczym do wieku około 25 lat. Szczyt zachorowalności przypada na starszy wiek dorosły (55-74 lat).</p> <p>Zaburzenia depresyjne należą do głównych przyczyn utraconych lat życia z powodu niepełnosprawności zdrowotnej (Years Lost due to Disability – YLD) – szacunki mówią o 76,4 miliona utraconych lat, co stanowi aż 10,3% całkowitego obciążenia chorobami na świecie.</p> <p>Depresja ma istotny wpływ na status zatrudnienia, sukces finansowy, a także na relacje interpersonalne, ponieważ z wszystkich chorób w Polsce to właśnie depresja jest przyczyną największej liczby dni nieobecności w pracy. W Europie nawet 50% długoterminowych zwolnień lekarskich jest spowodowanych depresją lub zaburzeniami lękowymi. Zaburzenia te wiążą się również z częstszym występowaniem chorób współistniejących, co ma ogromny wpływ na ilość udzielanych świadczeń zdrowotnych oraz jakość życia chorych. Zaburzenia depresyjne skracają przewidywalny czas przeżycia nawet o 10 lat. Przy czym ryzyko to jest większe u chorych z depresją lekooporną.</p> <p>W najgorszym przypadku depresja może prowadzić nawet do zgonu, gdyż wiąże się ona z istotnym podwyższeniem ryzyka samobójstwa w porównaniu z populacją ogólną. Przy czym ryzyko to jest większe u chorych z depresją lekooporną.</p> <p>W Unii Europejskiej szacowane koszty związane z depresją w 2010 roku wynosiły 92 miliardy EUR. Pacjenci, u których nie występuje odpowiedź na standardowe leczenie przeciwdepresyjne, kosztują dwa razy więcej niż pacjenci, u których uzyskano taką odpowiedź.</p> <p>Depresję oporną na leczenie (Treatment-Resistant Depression – TRD) można zdefiniować jako zaburzenie 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. Tyko 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).</p> <p>U tych osób znalazła zastosowanie rTMS. Najlepsze efekty można uzyskać w pierwszym roku trwania epizodu depresyjnego, u pacjentów poniżej 65 roku życia i przy niskim stopniu lekooporności (gdy zawiodła kuracja dwoma lekami przeciwdepresyjnymi).</p> <p>HF-rTMS w okolicy kory przedczołowej grzbietowo-bocznej po stronie lewej uzyskało najwyższy poziom zaleceń opartych na EBM w wytycznych opracowanych przez europejskich ekspertów.</p> <p>Istotne działanie przeciwdepresyjne tej metody wykazano w badaniach z zastosowaniem stymulacji pozorowanej „sham”. Wyniki te zostały potwierdzone w otwartych badaniach naturalistycznych. Dowiedziono równoważności protokołów HF-rTMS i TBS w populacji pacjentów z depresją lekooporną. Ten drugi pozwala na znaczną oszczędność czasu.</p> <p>Przewagę powyższych protokołów TMS nad stymulacją pozorowaną „sham” wykazano w szeregu metaanaliz. Stosując tę metodę w populacji pacjentów z depresją lekooporną uzyskuje się remisję objawów u około 30%, a reakcję na leczenie u 50% pacjentów.</p>
<p>Ekspert 8 prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Kucia</p>	<ul style="list-style-type: none"> choroby psychiczne. <p><u>Uzasadnienie:</u> Przechwytową stymulację magnetyczną stosuje się z powodzeniem w terapii wielu chorób psychicznych, jak depresji jedno- i dwubiegunowej, jej postaci lekoopornej, depresji poudarowej, depresji w chorobie Parkinsona, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego, łagodnych zaburzeń poznawczych, choroby Alzheimera. Prowadzone są badania dotyczące efektywności w/w metody w uzależnieniach, zaburzeniach lękowych, ADHD, zaburzeniach odżywiania i schizofrenii.</p>
<p>Ekspert 9 dr Wojciech Korzeniowski Kierownik Pracowni Neurostymulacji TMS Szpital</p>	<ul style="list-style-type: none"> choroby psychiczne. <p><u>Uzasadnienie:</u> Zaburzenie depresyjne nawracające oraz epizody depresji są jednymi z najczęstszych i zarazem najpoważniejszych schorzeń z sfery zdrowia psychicznego, a ich leczenie jednym z priorytetowych wyzwań stojących przed psychiatrią XXI w. Wnioskowane protokoły (rTMS i iTBS) przechwytowej stymulacji magnetycznej zgodnie z opublikowanymi w 2020 r. europejskimi rekomendacjami, mają udowodnioną skuteczność w leczeniu zaburzeń depresyjnych na najwyższym poziomie dowodów „A” – „pewna skuteczność” (level A recommendations – definite efficacy). Zatem zastosowanie ich w leczeniu pacjentów</p>

Kliniczny im. dr. J. Babińskiego w Krakowie	cierpiących na zaburzenia depresyjne oporne na dotychczas stosowane inne metody leczenia wpisuje się w punkt 5, paragraf 1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2018, poz. 469, ze zm.)
--	--

ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (*ang. attention deficit hyperactivity disorder*), EBM – medycyna oparta na dowodach naukowych (*ang. Evidence-Based Medicine*), EZOP – Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej, FDA – Agencja Żywności i Leków (*US Food and Drug Administration*), HF – wysoka częstotliwość (*ang. High Frequency*), ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (*ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), iTBS – przerywana przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (*ang. intermittent theta burst stimulation*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (*ang. repetitive transcranial magnetic stimulation*), TMS – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (*ang. transcranial magnetic stimulation*), TRD – depresja oporna na leczenie (*ang. treatment-resistant depression*), YLD – suma lat utraconych w wyniku niepełnosprawności (*ang. Years Lost due to Disability*).

Tabela 42. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego – określonego na początku formularza.

Ekspert	Opinia
Ekspert 1 Konsultant Krajowy <i>P. Galecki</i>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielnej egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia. <p><u>Uzasadnienie:</u> lekooporne zaburzenia depresyjne wpływają na wszystkie powyższe.</p>
Ekspert 2 <i>E. Bartecka-Piłasiewicz</i>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielnej egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia <p><u>Uzasadnienie:</u> Skrócenie czasu długości życia poprzez podejmowane próby samobójcze oraz poprzez zaniedbania w obszarze chorób współistniejących, orzeczenia o stopniu niepełnosprawności prowadzące do skrócenia okresów zatrudnienia oraz wzrostu obciążenia budżetu państwa w związku z wypłacaniem zasiłków społecznych (renty, zwolnienia lekarskie) pogorszenie funkcjonowania jednostki prowadzące do zubożenia, bezdomności, znaczne obciążenie rodziny.</p>
Ekspert 3 <i>J. Kucharska-Mazur</i>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia. <p><u>Uzasadnienie:</u> Depresja jako choroba o dużym rozpowszechnieniu jest obciążona wysokim ryzykiem wywołania niepełnosprawności, znacznie obniża jakość życia, jest związana z ryzykiem podjęcia próby samobójczej, a więc przedwczesnego zgonu.</p>
Ekspert 4 <i>B. Galińska-Skok</i>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielnej egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia <p><u>Uzasadnienie:</u> Zaburzenia depresyjne są jedną z głównych przyczyn utraconych lat życia z powodu niepełnosprawności zdrowotnej (YLD) wg WHO, są przyczyną największej liczby dni nieobecności w pracy wg ZUS, skracają przewidywalny czas przeżycia o 10 lat; wiążą się z częstym występowaniem chorób współistniejących co wpływa na obniżenie jakości życia.</p>
Ekspert 5 <i>A. Szulc</i>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielnej egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia.

	<p><u>Uzasadnienie:</u> Depresja jest poważnym schorzeniem, aktualnie pierwszą przyczyną niezdolności do pracy, a depresja lekooporna dodatkowo zaburza funkcjonowanie pacjentów z na różnych polach, pogarsza funkcje poznawcze i zwiększa ryzyko hospitalizacji, a przede wszystkim nawet 7 krotnie zwiększa ryzyko samobójstwa.</p>
<p>Ekspert 6 A. Wysokiński</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielnej egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia <p><u>Uzasadnienie:</u> Najważniejszym negatywnym skutkiem depresji jest zgon z powodu samobójstwa (około ¼ osób popełniających samobójstwo choruje na depresję). Depresja jest chorobą przewlekłą, o dużej nawrotowości. Remisję objawów udaje się uzyskać u ok ¼ pacjentów. Ponad 30 % osób z depresją choruje przewlekłe, ma liczne nawroty lub pojedyncze, wieloletnie epizody. Ze względu na charakter objawów klinicznych, depresja (zwłaszcza przy umiarkowanym lub dużym nasileniu) może całkowicie uniemożliwić samodzielnie funkcjonowanie (zawodowe, społeczne, rodzinne, również zakresie najbardziej podstawowych aktywności dnia codziennego: dbanie o higienę, pożywanie posiłków i płynów). Obniżona jakość życia jest bezpośrednim (wynikającym z kluczowych objawów depresji: uczucie smutku, apatia, anhedonia, lęk, bezsenność) oraz pośrednim (wynikającym z niemożności funkcjonowania) skutkiem depresji.</p>
<p>Ekspert 7 A. Poleszczyk</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielnej egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia. <p><u>Uzasadnienie:</u> Depresja lekooporna jest źródłem długotrwałego cierpienia dla chorego, obniżenia jakości życia, niezdolności do pracy i samodzielnej egzystencji jak i również wiąże się z większym ryzykiem samobójstwa (jak w punkcie 1).</p>
<p>Ekspert 8 K. Kucia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielnej egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia. <p><u>Uzasadnienie:</u> Zaburzenia depresyjne należą do głównych przyczyn utraconych lat życia z powodu niepełnosprawności zdrowotnej (Years Lost due to Disability – YLD) – szacunki mówią o 76,4 miliona utraconych lat, co stanowi aż 10,3% całkowitego obciążenia chorobami na świecie. Depresja ma istotny wpływ na status zatrudnienia, sukces finansowy, a także na relacje interpersonalne, ponieważ z wszystkich chorób w Polsce o właśnie depresja jest przyczyną największej liczby dni nieobecności w pracy. W Europie nawet 50% długoterminowych zwolnień lekarskich jest spowodowanych depresją lub zaburzeniami lękowymi. Zaburzenia te wiążą się również z częstszym występowaniem chorób współistniejących, co ma ogromny wpływ na ilość udzielanych świadczeń zdrowotnych oraz jakość życia chorych. Zaburzenia depresyjne skracają przewidywalny czas przeżycia nawet o 10 lat.</p>
<p>Ekspert 9 W. Korzeniowski</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielnej egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia. <p><u>Uzasadnienie:</u> Nieleczone lub nieskutecznie leczone zaburzenia depresyjne mogą skutkować wszystkimi z powyżej wymienionych skutków. Zgodnie z Zaleceniami Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczącymi depresji opornej na leczenie (cytowanymi we współtworzonej przeze mnie Karcie Problemu Zdrowotnego) przyczyniają się one do:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zwiększenia liczby samobójstw, tym samym do przedwczesnego zgonu: „Do głównych przyczyn zachowań samobójczych zalicza się zaburzenia psychiczne, w tym nieleczonej lub źle leczonej depresję. Ryzyko popełnienia samobójstwa szacowane na podstawie kryteriów MINI u europejskich pacjentów jest większe w przypadku depresji opornej na leczenie (68,5%vs. 49%)”. Zaburzenia depresyjne skracają przewidywalny czas przeżycia nawet o 10 lat. ○ „Zaburzenie depresyjne nawracające jest jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności i niezdolności do samodzielnej egzystencji”. ○ Niezdolności do pracy: Depresja ma istotny wpływ na status zatrudnienia, sukces finansowy, a także na relacje interpersonalne, ponieważ z wszystkich chorób w Polsce to właśnie depresja jest przyczyną największej liczby dni nieobecności w pracy. W Europie nawet 50% długoterminowych zwolnień lekarskich jest spowodowanych depresją lub zaburzeniami lękowymi. ○ Przewlekłe cierpienie, obniżenie jakości życia:

	<ul style="list-style-type: none"> – „Zaburzenia depresyjne należą do głównych przyczyn utraconych lat życia z powodu niepełnosprawności zdrowotnej (<i>Years Lost due to Disability – YLD</i>) – szacunki mówią o 76,4 miliona utraconych lat, co stanowi aż 10,3% całkowitego obciążenia chorobami na świecie”. – Pośród 25 najczęstszych globalnych przyczyn wskaźnika lat życia skorygowanych niesprawnością (<i>disability adjusted life-years, DALY</i>) u obu płci rozpatrywanych łącznie, w latach 1990, 2005 oraz 2013 zaburzenia depresyjne zajmowały kolejno 15., 14. i 11. pozycję.”
--	--

Skróty: DALY – lata życia skorygowane niesprawnością (*ang. disability adjusted life-years*), MINI – Międzynarodowy Wywiad Neuropsychiatryczny (*ang. Mini International Neuropsychiatric Interview*), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (*ang. World Health Organization*), YLD – suma lat utraconych w wyniku niepełnosprawności (*ang. Years Lost due to Disability*), ZUS – Zakład Ubezpieczeń Społecznych.

Tabela 43. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Istotność wnioskowanej technologii.

Ekspert	Opinia
Ekspert 1 Konsultant Krajowy <i>P. Gałeczki</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi <p><u>Uzasadnienie:</u> lekooporne zaburzenia depresyjne wpływają na wszystkie powyższe.</p>
Ekspert 2 <i>E. Bartecka-Piłasiewicz</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość <p><u>Uzasadnienie:</u> jest metodą wspomagającą w leczeniu zaburzeń psychicznych mogącą w sposób istotny poprawić przebieg choroby i funkcjonowanie pacjentów, zapobiec ich inwalidyzacji oraz skróceniu długości życia.</p>
Ekspert 3 <i>J. Kucharska-Mazur</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. <p><u>Uzasadnienie:</u> Przechwytowa stymulacja magnetyczna, jako metoda o udowodnionej skuteczności w leczeniu depresji, zarówno poprawia jakość życia, stan zdrowia psychicznego, jak i, poprzez doprowadzenie do remisji depresji, zmniejsza ryzyko śmierci wskutek próby samobójczej.</p>
Ekspert 4 <i>B. Galińska-Skok</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi. <p><u>Uzasadnienie:</u> Poprawa stanu zdrowia pacjentów cierpiących na lekooporną depresję jest związana ze zmniejszeniem ryzyka samobójstwa, mniejszym narażeniem na nawrót choroby, dłuższym czasem do wystąpienia nawrotu.</p>
Ekspert 5 <i>A. Szulc</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. <p><u>Uzasadnienie:</u> Procedurę można uznać za ratującą życie w związku ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa i poważnymi powikłaniami depresji lekoopornej.</p>
Ekspert 6 <i>A. Wysokiński</i>	<ul style="list-style-type: none"> • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. <p><u>Uzasadnienie:</u> Około 30% chorych nie reaguje na zastosowane leczenie (tzw. Depresja lekooporna). W chwili obecnej w tej grupie chorych podejmuje się leczenie skojarzone lekami przeciwdepresyjnymi z różnych grup (słabe dowody na skuteczność, znaczny wzrost ryzyka działań niepożądanych), lekami przeciwdepresyjnymi i innymi (np. lit, leki przeciwpsychotyczne). Powszechnie stosowaną opcją w depresji lekoopornej jest również leczenie metodą elektroterapii (ECT, electroconvulsive therapy). Leczenie to jest skuteczne, bezpieczne i dość dobrze tolerowane, jednakże nie jest dostępne we wszystkich szpitalach psychiatrycznych ze względu na koszty (związane z zakupem aparatury oraz personelem dedykowanym do zabiegu – anestezjolog, pielęgniarka anestezjologiczna). Nowoczesne technologie przechwytowej stymulacji mózgu, w szczególności rTMS (repeated transcranial magnetic stimulation) oraz jej wariant iTBS (intermittent theta-burst stimulation) mają udowodnioną skuteczność w leczeniu depresji, również lekoopornej i mogą stanowić bezpieczniejszą (bo nieinwazyjną i niewymagającą stosowania znieczulenia ogólnego) alternatywę do leczenia ECT.</p>
Ekspert 7	<ul style="list-style-type: none"> • ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia,

A. Poleszczyk	<ul style="list-style-type: none"> ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, <p>Uzasadnienie: jak w punkcie 1.</p>
Ekspert 8 K. Kucia	<ul style="list-style-type: none"> ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi. <p>Uzasadnienie: W związku z wysoką skutecznością rTMS we wskazaniu odpornej na leczenie depresji, jej zastosowanie umożliwi osiągnięcie częściowej lub całkowitej remisji objawowej i funkcjonalnej, przyczynia się do skrócenia czasu trwania epizodu, zwiększa jakość życia i umożliwia powrót pacjenta do życia społecznego i zawodowego.</p>
Ekspert 9 W. Korzeniowski	<ul style="list-style-type: none"> ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. <p>Uzasadnienie: Choć w porównaniu do interwencji w dziedzinach medycyny somatycznej, określanych jako „ratujące życie” w sposób bardziej dosłowny i natychmiastowy, wielotygodniowe leczenie psychiatryczne zaburzeń depresyjnych może wydawać się niewspółmierne, to jednak zastosowanie tego określenia w tym drugim wypadku jest moim zdaniem także w pełni rzeczowe. Jak cytowano w pytaniu 2, zaburzenia depresyjne, szczególnie te o charakterze opornym na dotychczasowe leczenie, są jednostką chorobową obciążoną wysokim ryzykiem samobójstwa i przedwczesnej śmierci. W tym kontekście zastosowanie nowej metody leczenia, statystycznie prowadzącej do poprawy stanu pacjentów lub remisji u odpowiednio około 50 i 30% pacjentów wydaje się być interwencją potencjalnie ratującą życie wielu pacjentów. „W 2018 r. Blumberger i wsp. opublikowali wyniki badania przeprowadzonego na dużej grupie pacjentów (n=414), w którym porównywano skuteczność TBS do standardowego protokołu rTMS zarejestrowanego przez FDA. Dla obu metod wykazano podobny odsetek odpowiedzi klinicznej (47% dla rTMS, 49% dla iTBS) i remisji (27% dla rTMS, 29% dla iTBS).”</p> <p>Kwestie zapobiegania przedwczesnemu zgonowi i poprawiania jakości życia omówiono w poprzednim pytaniu.</p>

Wykaz skrótów:

ECT – terapia elektrowstrząsami (*ang. electroconvulsive therapy*), EZOP – epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej, FDA – Agencja Żywności i Leków (*US Food and Drug Administration*), iTBS – przerywana przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (*ang. intermittent theta burst stimulation*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (*ang. repetitive transcranial magnetic stimulation*), TMS – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (*ang. transcranial magnetic stimulation*).

Tabela 44. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Wskazanie, zgodnie z posiadaną wiedzą oraz w oparciu o piśmiennictwo w jakich krajach na świecie, wnioskowana technologia medyczna jest finansowana ze środków publicznych danego kraju i na jakich zasadach?

Ekspert	Opinia
Ekspert 1 Konsultant Krajowy P. Gafecki	Nie posiadam pełnej wiedzy.
Ekspert 2 E. Bartecka-Piłasiewicz	<u>USA</u> – procedura finansowana jest z prywatnych ubezpieczeń, kraje starej Unii Europejskiej (większość) finansowanie ze środków publicznych.
Ekspert 3 J. Kucharska-Mazur	<u>USA</u> – „6 tygodni leczenia i kilku sesji kończących terapię odbywających się w dłuższych odstępach czasu”, <u>Wielka Brytania</u> „praktyka finansowana przez National Health System – Nottingham Neuromodulation Unit”. W dostępnych mi danych nie znalazłam informacji o finansowaniu ze środków publicznych zabiegów tej technologii, zapewne dane te są niepełne.
Ekspert 4 B. Galińska-Skok	Ekspert jako lekarz nie posiada wiedzy na temat sposobów finansowania wnioskowanej technologii medycznej w innych krajach.

Ekspert 5 <i>A. Szulc</i>	Wg piśmiennictwa w niektórych krajach jest finansowana ze środków publicznych, nie potrafię podać szczegółów, w oparciu o publikację Family Medicine & Primary Care Review 2015; 17: 267-273.
Ekspert 6 <i>A. Wysokiński</i>	W <u>USA</u> TMS jest objęty częściową (80%) refundacją z funduszu Medicare, W <u>Wielkiej Brytanii</u> TMS został zatwierdzony przez organizację NICE (National Institute for Health and Care Excellence) w 2015 r. jednak jego refundacja przez National Health Service (NHS) jest dostępna tylko w wybranych (nieliczonych) okręgach administracyjnych. rTMS jest refundowany w <u>Kanadzie</u> . rTMS jest refundowany w <u>Holandii</u> od 2017 r.
Ekspert 7 <i>A. Poleszczyk</i>	<u>Stany Zjednoczone</u> – FDA (US Food and Drug Administration) zaakceptowała stosowanie rTMS u chorych, u których nie nastąpiła poprawa po zastosowaniu jednego leku przeciwdepresyjnego zastosowanego w wystarczającej dawce i przez wystarczająco długi czas, leczenie finansowane jest przez ubezpieczycieli. <u>Kanada; Australia; Wielka Brytania; Francja; Niemcy; Serbia</u> Uzyskanie szczegółowych informacji wymagałoby kontaktu z ośrodkami w poszczególnych krajach.
Ekspert 8 <i>K. Kucia</i>	<u>Niemcy</u> – 1 sesja rTMS: 106 EUR (finansowane przez PEPP – Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie Psychomatik, źródło – PEPP-Entgeltkatalog Vesion 2022), <u>Szwecja</u> – 1 sesja rTMS około 100-150 EUR (informacje własne), <u>Australia</u> – 1 sesja rTMS około 230 AUD (informacje własne), <u>Stany Zjednoczone</u> – 1 sesja rTMS około 235 USD (informacje własne).
Ekspert 9 <i>W. Korzeniowski</i>	rTMS jest refundowany w przez większość firm ubezpieczeniowych w <u>USA</u> (od 2011 r.). W <u>Wielkiej Brytanii</u> także jest refundowany, jednak z pewnymi ograniczeniami – obszarowymi i jedynie pacjentom cierpiącym na zaburzenia depresyjne oporne na leczenie innymi metodami (podobnie jak w aktualnie rozpatrywanym wniosku). W <u>Holandii, Danii i Szwecji</u> także ma już swoje rekomendacje i ma przynajmniej częściowe finansowanie. – wg mojej zgromadzonej wiedzy, bez piśmiennictwa. Jest także finansowany w <u>Niemczech, Finlandii i Serbii</u> .

Wykaz skrótów:

FDA – Agencja Żywności i Leków (*US Food and Drug Administration*), NHS – wspólna nazwa dla trzech z czterech systemów służby zdrowia w Wielkiej Brytanii, finansowanych ze środków publicznych, (ang. *National Health Service*), NICE – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*).

Tabela 45. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia powinna/nie powinna być finansowana ze środków publicznych.

Ekspert	Argumenty przemawiające za finansowaniem	Argumenty przemawiające przeciw finansowaniu
Ekspert 1 Konsultant Krajowy <i>P. Galecki</i>	Skuteczna metoda, bezpieczna, a zaburzenia lekooporne depresyjne dotyczą około 25% pacjentów cierpiących na depresję.	-
Ekspert 2 <i>E. Bartecka-Piłasiewicz</i>	Nie ma pewnej metody, leku, który daje gwarancję do uzyskania remisji we wnioskowanych zaburzeniach	-
Ekspert 3 <i>J. Kucharska-Mazur</i>	HF-rTMS w okolicy L-DLPFC U osób z lekooporną depresją alternatywą dla farmakoterapii i psychoterapii jest leczenie elektrowstrząsowe. W razie przeciwwskazań do takiego leczenia, nie ma innej możliwości leczenia, a zjawisko lekooporności dotyczy 50% chorych	iTBS w okolicy L-DLPFC „Trudno w obecnym stanie [wiedzy] ocenić wartość iTBS dostarczonego jednostronnie do lewej

	<p>z depresją, prawidłowo leczonych farmakologicznie, a 10% nadal nie reaguje mimo wdrożenia różnych oddziaływań psychofarmakologicznych. Dodatkowo, istnieją dowody poziomu A dla skuteczności rTMS w okolicy L-DLPFC w depresji. Metoda jest zaaprobowana przez FDA. Ponadto, metaanaliza Chen i wsp. Ocenia, że leczenie elektrowstrząsami jest najbardziej skuteczne, ale balans skuteczności i tolerancji jest lepszy dla rTMS. Stosowanie rTMS przy oporności na leki przeciwdepresyjne zalecane jest również w standardach CANMAT.</p> <p>iTBS w okolicy L-DLPFC</p> <p>W 2018 r., FDA zaaprobowana protokół iTBS do leczenia lekoopornej depresji, na podstawie badania THREE-D przedstawionego w publikacji Blumberger 2018.</p>	<p>DLPFC u pacjentów z depresją. Z jednej strony, duże i przekonujące badanie non-inferiority Blumberger i wsp. (2018) nie wykazało różnicy lewostronnym przedczołowym iTBS a HF-rTMS w depresji, podczas gdy HF-rTMS lewej DLPFC ma ustaloną skuteczność (poziom A w tym przeglądzie). Z drugiej strony, protokoły iTBS znacznie różniły się w dotychczasowych badaniach, tyko jedna grupa wykazała przeciwdepresyjną korzyść z lewostronnego iTBS w badaniach kontrolowanych metodą sham, brakuje też badań replikacyjnych. W związku z tym dowody skuteczności iTBS są nadal niewystarczające do sformułowania rekomendacji.</p>
<p>Ekspert 4 <i>B. Galińska-Skok</i></p>	<p>Depresję zaliczamy do najczęstszych zaburzeń psychicznych, wg badania EZOP-Polska 766 tys. dorosłych mieszkańców Polski przynajmniej raz w życiu przejawiało objawy dowolnie nasilonego epizodu depresyjnego. Jest to choroba przewlekła, a w nasileniu umiarkowanym i ciężkim skutkująca niezdolnością do pracy. W związku z tym zasadne jest finansowanie leczenia ze środków publicznych.</p>	-
<p>Ekspert 5 <i>A. Szulc</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Skuteczność w leczeniu depresji lekoopornej 2. Dobra tolerancja i bezpieczeństwo 3. Łatwość stosowania 	-
<p>Ekspert 6 <i>A. Wysokiński</i></p>	<p>U części pacjentów depresją oporną na leczenie TMS jest skuteczną i bezpieczną alternatywą dla zabiegów ECT. Koszty TMS są mniejsze niż ECT, jest to ponadto metoda nieinwazyjna i dużo lepiej tolerowana (głównie w zakresie występujących w bezpośrednim związku czasowym z zabiegami ECT zaburzeniami pamięci).</p>	<p>W Polsce nie ma powszechnej dostępności do szkoleń z zakresu TMS. Wykonywanie zabiegów TMS nie znajduje się w zakresie aktualnych wymogów szkolenia lekarzy specjalistów z zakresu psychiatrii. W związku z powyższym istnieje ryzyko, że część z ośrodków nie będzie przeprowadzać zabiegów TMS pomimo zakupienia sprzętu potrzebnego do zorganizowania pracowni TMS.</p>
<p>Ekspert 7 <i>A. Poleszczyk</i></p>	<p>Depresja lekooporna stanowi ogromny problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny. Dostęp do rTMS (metody efektywnej, dobrze tolerowanej) daje nadzieję na uzyskanie poprawy stanu psychicznego i powrotu do funkcjonowania u co najmniej 50% chorych.</p>	<p>Moim zdaniem nie istnieją żadne powody dla których metoda ta nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>
<p>Ekspert 8 <i>K. Kucia</i></p>	<p>Zaburzenia psychiczne prowadzą do zmniejszenia wydajności pracy oraz wzrostu kosztów opieki zdrowotnej i społecznej. W Unii Europejskiej szacowane koszty związane z depresją w 2010 roku wynosiły 92 miliardy EUR. Pacjenci, u których nie występuje odpowiedź na standardowe leczenie przeciwdepresyjne, kosztują dwa razy więcej niż pacjenci, u których uzyskano taką odpowiedź. Całkowite koszty pośrednie i bezpośrednie przeznaczone na pacjenta z lekooporną depresją wynoszą 20 120 dolarów amerykańskich, w porównaniu z 10 592 dolarami wydanymi na chorego odpowiadającego na leczenie. W Polsce w 2017 roku koszty poniesione przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych w wyn ku absencji chorobowej z powodu zaburzeń depresyjnych wyniosły łącznie 567,6 miliona złotych. W tym samym roku na renty z tytułu niezdolności do pracy i renty socjalne z powodu depresji wydano odpowiednio 279 milionów złotych i 12,8 miliona złotych. Od 2008 do 2018 roku koszty poniesione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w Polsce na leczenie zaburzeń depresyjnych systematycznie wzrastały i łącznie wyniosły ponad 23 miliardy złotych (23 767 691 223,93 PLN). W 2018 roku koszty leczenia szpitalnego, zarówno w oddziałach stacjonarnych, jak i dziennych, lecznictwa ambulatoryjnego oraz leczenia środowiskowego pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi wyniosły ponad 2,5 miliarda złotych. W 2013 roku na leczenie pacjentów z depresją w lecznictwie szpitalnym oraz w opiece specjalistycznej Narodowy Fundusz Zdrowia wydał 167 milionów złotych. Szacuje się, że rocznie depresja odpowiada za blisko 25 tys. lat utraconej produktywności w Polsce. Koszty pośrednie ponoszone przez polskie społeczeństwo z powodu depresji wahają się od około miliarda do około 2,6 miliarda złotych rocznie.</p> <p>Wobec tak przytłaczających faktów i danych liczbowych zamysł finansowania ze środków publicznych przezczaszkowej stymulacji magnetycznej o dobrze ugruntowanej skuteczności przeciwdepresyjnej należy uznać za priorytetowy.</p>	-

<p>Ekspert 9 W. Korzeniowski</p>	<p>Duża populacja pacjentów cierpiących na oporne na inne metody leczenia zaburzenia depresyjne. rTMS jest często jedyną alternatywą/opcją terapeutyczną pozostającą po wielu próbach leczenia dla pacjenta i jego lekarza. Z aktualnym brakiem takiej alternatywy wiąże się często kontynuowanie polifarmakoterapii p/depresyjnej o niewielkiej skuteczności, a niepozostającej obojętnej dla pacjenta. Należy również wspomnieć o kosztach z perspektywy refundacji przewlekłego stosowania wielu leków równocześnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nieinwazyjność i stosunkowo mała ilość działań niepożądanych przy znaczącej skuteczności. • W przeciwieństwie do elektrowstrząsów, których stosowanie wymaga obecności anestezjologa i znieczulenia ogólnego do każdego zabiegu, a powikłania obejmują np. przejściowe zaburzenia pamięci rTMS obarczony jest mniejszą ilością działań niepożądanych. • Finansowanie tej metody ze środków publicznych zmniejsza ryzyko korzystania przez pacjentów z nieprofesjonalnej, nieograniczonej żadnymi wytycznymi, prywatnie prowadzonej terapii rTMS. Dzieje się tak w związku z rosnącym popytem na tego rodzaju leczenie i brakiem jego dostępności w sektorze publicznym, gdzie byłoby prowadzone wg wypracowanych zaleceń/rekomendacji i tym samym gwarantowało bezpieczeństwo jego stosowania • Chorowanie na depresję zwiększa częstość korzystania z pomocy innych części ochrony zdrowia – lekarzy rodzinnych i także innych specjalistów niż psychiatry co zmniejsza dostępność ochrony zdrowia dla populacji. 	<p>Brak znanych mi argumentów przemawiających za brakiem słuszności finansowania tej metody w Polsce.</p>
---	---	---

Wykaz skrótów:

CANMAT – Kanadyjski Zespół ds. Leczenia Zaburzeń Nastroju i Lękowych (ang. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*), ECT – terapia elektrowstrząsami (ang. *electroconvulsive therapy*), FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. *US Food and Drug Administration*), HF – wysoka częstotliwość (ang. *high frequency*), iTBS – przerywana przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *intermittent theta burst stimulation*), L-DLPFC – lewa grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. *left-dorsolateral prefrontal cortex*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*), TMS – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *transcranial magnetic stimulation*).

Tabela 46. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Własne stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych we wskazaniu podanym na początku formularza.

Ekspert	Opinia
<p>Ekspert 1 Konsultant Krajowy P. Gafekci</p>	<p>Patrz pkt. 5a (Skuteczna metoda, bezpieczna, a zaburzenia lekooporne depresyjne dotyczą około 25% pacjentów cierpiących na depresję).</p>
<p>Ekspert 2 E. Bartecka-Piłasiewicz</p>	<p>Leczenie daje szansę na uzyskanie poprawy jako terapia wspomagająca.</p>
<p>Ekspert 3 J. Kucharska-Mazur</p>	<p>HF-rTMS w okolicy L-DLPFC – zalecam finansowanie ze środków publicznych iTBS w okolicy L-DLPFC – nie zalecam finansowanie ze środków publicznych</p> <p>O ile w odniesieniu do HF-rTMS dowody są niewątpliwe i jednoznaczne, o tyle w stosunku do iTBS opinie się rozbieżne. Skłonna jestem przychylić się do opinii o konieczności wykonania dalszych badań, w celu dokładnej oceny skuteczności iTBS. Do tej opinii skłaniają się rekomendacje oparte o badania kliniczne.</p>
<p>Ekspert 4 B. Galińska-Skok</p>	<p>Finansowanie chorób przewlekłych jak zaburzenia depresyjne, dotyczących około 5-17% populacji jest obowiązkiem społecznym.</p>
<p>Ekspert 5 A. Szulc</p>	<p>Uważam, że technologia jest dobrą alternatywą w leczeniu depresji lekoopornej, jest bezpieczna o udowodnionej skuteczności może być stosowana ambulatoryjnie, jest łatwa do zastosowania.</p>
<p>Ekspert 6</p>	<p>Wnioskowana technologia jest skuteczna i bezpieczna. Nie jest to metoda droga, zaś populacja pacjentów, która potencjalnie mogłaby z niej skorzystać jest stosunkowo duża. Popieram finansowanie leczenia TMS ze środków publicznych w określonych sytuacjach klinicznych. (patrz pkt. 7)</p>

<i>A. Wysokiński</i>	
Ekspert 7 <i>A. Poleszczyk</i>	Finansowanie zabiegów rTMS dla osób z depresją lekooporną stworzy niepowtarzalną szansę na skorzystanie z dobrze tolerowanej i skutecznej metody, która u przynajmniej połowy tych osób przyniesie poprawę i ich powrót do życia społecznego i zawodowego. Metoda ta znajduje się w zaleceniach towarzystw naukowych takich jak: CANMAT (The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) czy NICE (The National Institute for Health and Care Excellence).
Ekspert 8 <i>K. Kucia</i>	Wedle mojej oceny, procedury z wykorzystaniem rTMS oraz iTBS powinny być finansowane ze środków publicznych u pacjentów z rozpoznaniem opornym na leczenie epizodem depresji o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, także w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających.
Ekspert 9 <i>W. Korzeniowski</i>	Uważam, że rTMS jest nowoczesną, nieinwazyjną metodą leczenia, która powinna uzyskać finansowanie ze środków publicznych w leczeniu psychiatrycznym. Aktualne ograniczenia możliwości terapeutycznych zaburzeń depresyjnych stojące w kontraście do rosnącej liczby pacjentów/osób cierpiących na depresję („epidemia depresji”) są nie tylko trudnością dla specjalistów psychiatrów, ale także są przyczyną poczucia beznadziei u wielu pacjentów liczących na poprawę swojego stanu. Z punktu widzenia ekonomicznego pacjenci niefunkcjonujący w sposób zdrowy w społeczeństwie mogą okazać się bardziej „kosztowni” niż finansowanie wnioskowanej metody z powodu wielomiesięcznych zwolnień, rent itd. Szersze stosowanie tej metody w Polsce byłoby również krokiem rozwoju polskiej psychiatrii na tle innych państw świata.

Wykaz skrótów:

CANMAT – Kanadyjski Zespół ds. Leczenia Zaburzeń Nastroju i Lękowych (ang. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*), HF – wysoka częstotliwość (ang. *high frequency*), iTBS – przerywana przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *intermittent theta burst stimulation*), L-DLPFC – lewa grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. *left-dorsolateral prefrontal cortex*), NICE – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*), TMS – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *transcranial magnetic stimulation*).

Tabela 47. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Wskazania lub stany kliniczne, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej interwencji (TMS – protokoły rTMS, iTBS).

Ekspert	Opinia
Ekspert 1 Konsultant Krajowy <i>P. Gałecki</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie epizodu depresyjnego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, opornego na leczenie (F32.1, F32.2). • Leczenie epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, opornego na leczenie (F33.1, F33.2).
Ekspert 2 <i>E. Bartecka-Piłasiewicz</i>	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia depresyjne • schizofrenia z utrzymującymi się objawami wytwórczymi, głównie omamami • objawy negatywne w schizofrenii • PTSD
Ekspert 3 <i>J. Kucharska-Mazur</i>	<p>Dowody poziomu A (zdecydowana skuteczność) zostały osiągnięte dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rTMS o wysokiej częstotliwości (HF) pierwotnej kory ruchowej (M1) kontralateralnej w stosunku do strony bólu w przypadku bólu neuropatycznego; • HF-rTMS lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (DLPFC) za pomocą układu 8 lub cewki H1 w przypadku depresji; • rTMS o niskiej częstotliwości (LF) kontralateralnej M1 w celu odzyskania sprawności ruchowej rąk po ostrej fazie udaru. <p>Dowody poziomu B (prawdopodobna skuteczność) zostały osiągnięte dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HF-rTMS lewej M1 lub DLPFC dla poprawy jakości życia lub bólu, w fibromialgii; • HF-rTMS obustronnych obszarów M1 lub lewej DLPFC w celu poprawy niepełnosprawności ruchowej lub depresji, w chorobie Parkinsona; • HF-rTMS ipsilateralnej M1 w celu promowania odzyskiwania sprawności ruchowej po ostrej fazie udaru mózgu; • Przerwanego HF-rTMS w celu poprawy jakości życia po w fazie ostrej udaru; • Przerwana stymulacja theta burst ukierunkowana na korę ruchową nóg w celu poprawy spastyczności kończyn dolnych w stwardnieniu rozsianym; • HF-rTMS prawej DLPFC w zespole stresu pourazowego; • LF-rTMS prawego dolnego zakrętu czołowego w zespole stresu pourazowego; • LF-rTMS prawego dolnego zakrętu czołowego w przewlekłej afazji niefluentnej po udarze; • LF-rTMS prawej DLPFC w depresji;

	<ul style="list-style-type: none"> • Stymulacja dwupółkulowa DLPFC łącząca prawostronną LF-rTMS (lub ciągłą theta burst) i lewostronną HF-rTMS (lub przerywaną stymulację theta burst) w depresji.
Ekspert 4 <i>B. Galińska-Skok</i>	Duża depresja, epizod depresji, depresja lekooporna, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, schizofrenia z objawami negatywnymi, omamy słuchowe schizofrenii, uzależnienie od nikotyny, zaburzenia stresowe pourazowe, łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, otępienie w chorobie Alzheimerera.
Ekspert 5 <i>A. Szulc</i>	F32.1 i F32.2, F33.1 i F33.2, poza tym schizofrenia lekooporna, uzależnienia, otępienia (różne protokoły).
Ekspert 6 <i>A. Wysokiński</i>	F32.1/2/3 – Epizod depresji umiarkowanej/ciężkiej bez objawów psychotycznych/z objawami psychotycznych F33.1/2/3 – Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie – depresji umiarkowanej/ciężkiej bez objawów psychotycznych/z objawami psychotycznych We wszystkich przypadkach wskazaniem dodatkowym jest oporność na leczenie farmakologiczne i ew przeciwwskazania do leczenia ECT (lub brak zgody pacjenta na ECT).
Ekspert 7 <i>A. Poleszczyk</i>	Epizod depresyjny – pierwszy lub w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej, epizod depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, zespół stresu pourazowego, w chorobie Alzheimerera o łagodnym nasileniu, halucynacje słuchowe w schizofrenii, objawy negatywne schizofrenii, uzależnienie od nikotyny, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne.
Ekspert 8 <i>K. Kucia</i>	Psychiatria: <ul style="list-style-type: none"> • epizody depresyjne zarówno pierwszorazowe, jak i w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających • depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej o każdym stopniu nasilenia również ze stwierdzoną opornością na leczenie • depresja poudarowa • depresja w ciąży i połogu • depresja w chorobie Parkinsona • Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne • Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych • Choroba Alzheimerera • PTSD • Zaburzenia lękowe uogólnione • Uzależnienia, w tym od alkoholu czy tytoniu Neurologia: <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia ruchowe, jak zespół Touretta, choroba Parkinsona, drżenie samoistne, ogniskowa padaczka, mioklonia korowa, spastyczność • Przewlekłe dolegliwości bólowe • Szumy uszne
Ekspert 9 <i>W. Korzeniowski</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Epizod depresji umiarkowany oporny na leczenie (lekooporny) • Epizod depresji ciężki bez objawów psychotycznych oporny na leczenie • Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresyjny umiarkowany oporny na leczenie • Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresyjny ciężki bez objawów psychotycznych oporny na leczenie <p>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.</p>

Wykaz skrótów:

DLPFC – grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. *dorsolateral prefrontal cortex*), ECT – terapia elektrowstrząsami (ang. *electroconvulsive therapy*), HF – wysoka częstotliwość (ang. *high frequency*), iTBS – przerywana przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *intermittent theta burst stimulation*), L-DLPFC – lewa grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. *left-dorsolateral prefrontal cortex*), LF – niska częstotliwość (ang. *low frequency*), NICE – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), PTSD – zespół stresu pourazowego (ang. *post-traumatic stress disorder*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*), TMS – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *transcranial magnetic stimulation*), TRD – depresja oporna na leczenie (ang. *treatment-resistant depression*).

Tabela 48. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Oszacowanie liczebności populacji w Polsce, w której stosowana wnioskowana technologia medyczna byłaby stosowana po objęciu jej refundacją (na podstawie zapadalności i chorobowości).

Populacja chorych		Ekspert 1 Konsultant Krajowy <i>P. Galecki</i>	Ekspert 2* <i>E. Bartecka-Pitasiewicz</i>	Ekspert 3** <i>J. Kucharska-Mazur</i>	Ekspert 4*** <i>B. Galińska-Skok</i>	Ekspert 5**** <i>A. Szulc</i>	Ekspert 6***** <i>A. Wysokiński</i>	Ekspert 7***** <i>A. Poleszczyk</i>	Ekspert 8***** <i>K. Kucia</i>	Ekspert 9***** <i>W. Korzeniowski</i>	
Depresja ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	-	1 213,0 tys.	1 mln osób choruje na depresję, z tego 870 tys. z rozp. F32, F33	850,1/100 tys. Leczeni w opiece ambulatoryjnej 65,2/ 100 tys. Leczeni w opiece całodobowej 305,8 tys. Pacjentów powyżej 18 r.ż leczonych w 2019r. w opiece psychiatrycznej i CZP	-	3,8 mln	-	1 500 000	Ok.1,5mln (raport NFZ o zdrowiu. Depresje sugeruje, że nawet 3,8mln)	
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	-	241,7tys.	Ok. 1% populacji, czyli 367 tys.	57,3/100 tys. Leczeni po raz pierwszy w opiece ambulatoryjnej 20,4/ 100 tys. Leczeni po raz pierwszy w opiece całodobowej Brak danych	-	?	-	-	6-12% populacji dorosłej	
	Odsetek osób, spośród kwalifikujących się, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	-	-	Do lekarza zgłasza się około 63% chorych, tj. 548 tys.	Brak danych	-	-	-	-	-	-
	Szacowana populacja w Polsce, w	-	-	Okolo 1% chorych (5,5 tys.) będzie	Brak danych	-	-	-	-	-	-

	której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją			mieć techniczne możliwości leczenia tą metodą, wg oszacowania własnego						
Wnioskowane wskazanie: 1) Leczenie epizodu depresyjnego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, opornego na leczenie 2) Leczenie epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, opornego na leczenie	Obecna liczba chorych w Polsce	-	40 000	261 000 ma depresję (F32, F33) lekooporną	1/3 pacjentów leczonych z zaburzeniami depresyjnymi	34 800	700 tys.	-	500 000	1) 100 tys. 2) 200-300 tys.
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	-	-	113,1 tys. osób będzie mieć depresję lekooporną	Brak danych	-	-	-	-	-
	Odsetek osób, spośród kwalifikujących się, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	-	20-25%	164 400 osób z depresją lekooporną (63%) zgłosi się do lekarza	Brak danych	20%	20%	-	10%	ok. 60-80%
	Szacowana populacja w Polsce, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	-	10 000	1640 osób może być objętych tym leczeniem	Brak danych <i>Brak kodu ICD-10 dla wskazania i w związku z tym brak danych statystycznych</i>	7000	150 tys.	-	50 000	100-200 tys.

Wykaz skrótów:

CZP – Centrum Zdrowia Psychicznego, ICD-10 – międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems).

Komentarz/źródło danych:

*E. Bartecka-Piłasiewicz: Oszacowanie własne oraz z książki „Kondycja psychiczna mieszkańców Polski, J. Wciórka zdrowotna Polski i jej uwarunkowania 2020. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa; 2020. s. 269-284.

**J. Kucharska-Mazur: *Częstość lekoopornej depresji waha się w zależności od źródła od 6 do 50% ogółu pacjentów (Liu i wsp.). Założono 30%, zwykle przyjmowaną w literaturze (dodatkowo Raport NFZ).*

***B. Galińska-Skok: Biechowska D. Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania. W: Wojtyński B., Goryński P. red. Sytuacja zdrowotna Polski i jej uwarunkowania 2020. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa; 2020. s. 269-284, (brak kodu ICD-10 dla wskazania i w związku z tym brak danych statystycznych).

****A. Szulc: J. Clin Med. 2022 Jan 18;11(3):480 Oszacowania własne

*****A. Wysokiński: Raport NFZ o zdrowiu, Depresja. + oszacowanie własne.

*******A. Poleszczyk**: Nie znam aktualnych wskaźników chorobowości i zapadalności na depresję w Polsce. Wartości podawane w rozmaitych źródłach się różnią. Dodatkowo populacja osób z rozpoznaniem depresji jest niejednorodna. Trzeba przyjąć, że u około 30% chorych spotkamy się z lekoopornością. Przeciwskazania do zastosowania rTMS są stosunkowo nieliczne. Trudno mi oszacować jaki odsetek tych osób ostatecznie zakwalifikowałby się do tej terapii.

*******K. Kucia**: Galecki P, Bliźniewska-Kowalska K, Treatment-resistant depression – recommenda ion of the National Consultant in the field of psychiatry. Psychiatr Pol 2021; 55:7-21.

*******W. Korzeniowski**: Oszacowania własne na podstawie: ok. 50% osób cierpiących na depresję aktywnie szuka leczenia, ok. 1mln-1,5mln chorych w Polsce na depresję, ok. 1/3 chorych na depresję cierpi na jej lekooporną postać. Biorę pod uwagę nie tylko epidemiologię i metody kwalifikacji, ale również praktyczne aspekty – jak negatywizm w przebiegu depresji i niechęć do podejmowania nowych prób leczenia – stąd obniżone wartości w punktach o szacowanej populacji u której metoda byłaby stosowana. (Z raportu NFZ o zdrowiu. Depresja – wynika iż zgłosiło się w 2018r. ok. 631 tys. osób do leczenia z rozpoznaniem depresji).

Tabela 49. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Określenie przeciwskazania do stosowania wnioskowanej technologii medycznej, jeśli to możliwe z podziałem na wskazania względne oraz bezwzględne.

Ekspert	Opinia
Ekspert 1 Konsultant Krajowy <i>P. Galecki</i>	Padaczka.
Ekspert 2 <i>E. Bartecka-Piłasiewicz</i>	Bezwzględne <ul style="list-style-type: none"> procesy rozrostowe w CUN Względne -stany chorobowe z obniżonym progiem drgawkowym, leki obniżające próg drgawkowy, ciąża, przebyty uraz głowy, udar.
Ekspert 3 <i>J. Kucharska-Mazur</i>	Przeciwskazania bezwzględne: Wszczepienie u pacjenta, szczególnie w okolicy głowy i szyi, przedmiotów z metali ferromagnetycznych lub wrażliwych na pole magnetyczne, w tym tatuaże wykonane tuszem zawierającym drobinki i własnościach ferromagnetycznych. Konieczna ocena przewagi korzyści nad ryzykiem zdrowotnym: W ocenie przed rTMS należy określić czynniki ryzyka związane z indukcją napadów podczas rTMS o wysokiej częstotliwości, takie jak 1) Wywiad osobisty/rodzinny w kierunku padaczki/napadów 2) Przebyty udar lub uraz głowy z następstwami neurologicznymi 3) Jednoczesne stosowanie leków/substancji, które obniżają próg drgawkowy (np. leki pobudzające) lub zmniejszenie dawki leki o właściwościach przeciwdrgawkowych (np. benzodiazepiny) 4) Obecność zaburzeń neurologicznych lub stanów medycznych, które mogą być związane z obniżeniem progu drgawkowego (np. brak snu, zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, zaburzenia równowagi elektrolitowej, odstawienie substancji nadużywanych lub stosowanych rekreacyjnie).
Ekspert 4 <i>B. Galińska-Skok</i>	Obecność stymulatorów w głowie lub w pobliżu, metaliczne obiekty w głowie i w pobliżu, padaczka, ciąża, zmiany pooperacyjne/pourazowe mózgu, stany chorobowe obniżające próg drgawkowy, leki obniżające próg drgawkowy.
Ekspert 5 <i>A. Szulc</i>	Jedynym bezwzględnym przeciwskazaniem do stosowania rTMS jest obecność metalu w obrębie głowy (z wyłączeniem plomb dentystycznych). Pozostałe przeciwskazania mają charakter względny . Należą do nich m. in.: padaczka, rozrusznik serca, ciąża, przebyte wstrząsy, utrata przytomności w wywiadzie.
Ekspert 6 <i>A. Wysokiński</i>	Bezwzględne: aktualne ostre choroby neurologiczne (świeży udar mózgu/uraz czaszkowo-mózgowy), stany bezpośrednio po operacjach neurochirurgicznych, metalowe implanty w obrębie głowy. Względne: niektóre choroby neurologiczne w przeszłości (np. padaczka), metalowe implanty zlokalizowane poza głową, aktywne uzależnienie od substancji psychoaktywnych.
Ekspert 7 <i>A. Poleszczyk</i>	Przeciwskazania bezwzględne: padaczka w wywiadzie, elementy ferromagnetyczne w obrębie głowy, ogniskowe zmiany w mózgu, obecność implantów ślimakowych, klipsów naczyniowych, ciąża, depresja z objawami psychotycznymi. Przeciwskazania względne: obecność rozrusznika serca, głęboka stymulacja mózgu, stymulacja nerwu błędnego, stymulacja nadtwardówkowa, pompa insulinowa, przyjmowanie leków obniżających próg drgawkowy, nieprzespana noc, spożycie alkoholu, napady drgawkowe u krewnego pierwszego stopnia.

Ekspert 8 <i>K. Kucia</i>	<p>Jedynym przeciwwskazaniem bezwzględny do terapii TMS to obecność ferromagnetycznego ciała metalicznego w obrębie głowy i szyi (w tym implant ślimakowy), który mógłby oddziaływać z indukowanym polem magnetycznym.</p> <p>Jako przeciwwskazanie względne należy wskazać stany zwiększające ryzyko indukcji drgawek. Obejmują one padaczkę lub inne formy aktywnej choroby mózgu, takie jak niedawny incydent naczyniowy mózgu lub stan chorobowy, który znacznie zwiększa pobudliwość korową. Ponadto odstawienie alkoholu lub narkotyków w tym odstawienie benzodiazepin, może znacznie zwiększyć ryzyko napadów.</p>
Ekspert 9 <i>W. Korzeniowski</i>	<p>Przeciwwskazania do leczenia metodą rTMS:</p> <p>BEZWZGLĘDNE:</p> <ul style="list-style-type: none"> obecne ferromagnetyczne lub magnetyczne obiekty w obrębie głowy i szyi obecny stymulator do głębokiej stymulacji mózgu implant ślimakowy <p>WZGLĘDNE:</p> <ul style="list-style-type: none"> stymulator serca napady drgawkowe lub padaczka w wywiadzie, również rodzinnym leki obniżające próg drgawkowy przebyty uraz głowy lub udar mózgu z konsekwencjami neurologicznymi inne czynniki mogące obniżyć próg drgawkowy: deprywacja snu, zaburzenia elektrolitowe, odstawienie, substancji psychoaktywnych, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, aktywne infekcje ciąża (w ostatnim czasie przybywa jednak doniesień wskazujących na prawdopodobny bezpieczny profil dla ciężarnej i płodu) <p>Cewka generując pole magnetyczne może w odległości do 10-20cm negatywnie wpływać na działanie stymulatorów/elektrod. Ferromagnetyki mogą w tym obszarze się nagrzewać. Nie stanowią już zagrożenia elementy nie będące częścią układów z „okablowaniem” ani elementy np. z tytanu. Podobnie jak w przypadku stosowania MRI.</p> <p>Pozostałe przeciwwskazania są WZGLĘDNE i należało by każdorazowo przeprowadzać bilans ryzyka i zysków dla pacjenta niesionych przez terapię.</p> <p>Należy jednak pamiętać iż bezpieczeństwo w przypadku kobiet w ciąży jest naukowo przewidywane i wysoce prawdopodobne, jednak nie jest pewne i udowodnione na dużych populacjach przebadanych kobiet.</p>

Wykaz skrótów:

CUN – centralny układ nerwowy, MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*), TMS – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *transcranial magnetic stimulation*).

Tabela 50. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane w Polsce we wskazaniu określonym w formularzu oraz odsetek pacjentów je stosujących.

Technologia		Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3*	Ekspert 4**	Ekspert 5	Ekspert 6***	Ekspert 7****	Ekspert 8	Ekspert 9*****
		Konsultant Krajowy <i>P. Gatecki</i>	<i>E. Bartecka-Piłasiewicz</i>	<i>J. Kucharska-Mazur</i>	<i>B. Galińska-Skok</i>	<i>A. Szulc</i>	<i>A. Wysokiński</i>	<i>A. Poleszczyk</i>	<i>K. Kucia</i>	<i>W. Korzeniowski</i>
Technologia opcjonalna	Elektrowstrząsy (EW)	-	Odsetek pacjentów stosujących - aktualnie: 1% - w przypadku objęcia refundacją: -	-	Odsetek pacjentów stosujących - aktualnie: 1% - w przypadku objęcia refundacją: 1%	Odsetek pacjentów stosujących - aktualnie: 30% - w przypadku objęcia refundacją: 30%	Odsetek pacjentów stosujących - aktualnie: 20% - w przypadku objęcia refundacją: 15%	-	Odsetek pacjentów stosujących - aktualnie: 0,79% wszystkich hospitalizowanych psychiatrycznie	?

									- w przypadku objęcia refundacją: -	
	Esketamina	-	<i>Odsetek pacjentów stosujących</i> - aktualnie: 0,10% - w przypadku objęcia refundacją: 10-15%	-	-	<i>Odsetek pacjentów stosujących</i> - aktualnie: 30% - w przypadku objęcia refundacją: 30%	-	-	-	?
	Farmakoterapia	-	-	-	<i>Odsetek pacjentów stosujących</i> - aktualnie: 99% - w przypadku objęcia refundacją: 98%	-	-	-	-	-
	Stymulacja nerwu błędnego (VNS)	-	-	-	Program badawczy (brak danych)	-	-	-	<i>Odsetek pacjentów stosujących</i> - aktualnie: do 10 osób w Polsce - w przypadku objęcia refundacją: -	?
	Głęboko stymulacja mózgu	-	-	-	Program badawczy (brak danych)	-	-	-	-	<i>Odsetek pacjentów stosujących</i> - aktualnie: 0% (?)
	Psychoterapia	-	-	-	-	-	-	-	-	?
	Leczenie skojarzone	-	-	-	-	-	<i>Odsetek pacjentów stosujących</i> - aktualnie: 80 % - w przypadku objęcia refundacją: 60%	-	-	-
	Technologia najtańsza	-	<i>EW</i>	-	-	-	<i>Leczenie skojarzone</i>	-	-	-
	Technologia najskuteczniejsza	-	<i>EW</i>	<i>EW</i>	<i>EW</i>	-	<i>EW</i>	-	<i>EW</i>	-
	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania	-	<i>EW</i>	<i>EW</i>	<i>Farmakoterapia</i> <i>a</i> <i>/EW</i>	<i>EW</i> <i>/esketamina</i>	<i>Leczenie skojarzone</i>	-	<i>EW/VNS</i>	-

klinicznego uznawanych w Polsce									
---------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Wykaz skrótów:

EW – elektrowstrząsy, VNS – stymulacja nerwu błędnego (ang. *vagal nerve stimulation*).

Komentarz/źródło danych:

***J. Kucharska-Mazur:** *Powszechnie uznawana metoda leczenia lekoopornej depresji. Nie dysponuję danymi odnośnie liczby aktualnie wykonujących zabiegów w Polsce.*

****B. Galińska-Skok:** *Psychiatr. Pol. 2021; 55(1): 7–2. Piotr Galecki, Katarzyna Bliźniewska-Kowalska. Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii, Psychiatria Polska 2012, tom XLVI, numer 3 strony 345–360 Marek Dąbrowski, Tadeusz Parnowski, Analiza kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa leczenia elektrowstrząsowego.*

*****A. Wysocki:** *Leczenie skojarzone: najczęściej stosowana metoda, brak mocnych dowodów potwierdzających skuteczność, zwiększone ryzyko działań niepożądanych, EW: udowodniona skuteczność, metoda inwazyjna.*

******A. Poleszczyk:** *Moim zdaniem brak jest alternatywnej technologii, do tej aktualnie podlegającej ocenie. rTMS znajduje się w algorytmie leczenia depresji lekoopornej pomiędzy postępowaniem farmakologicznym i zabiegami elektrowstrząsowymi.*

*******W. Korzeniowski:** *Nie mam wystarczającej wiedzy epidemiologicznej i statystycznej na ten temat aby podjąć się oszacowania.*

Tabela 51. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Działania niepożądane związane z zastosowaniem metody przeczaszkowej stymulacji magnetycznej (protokoły rTMS i iTBS). Jeśli to możliwe proszę o wskazanie z podziałem na: protokoły TMS (rTMS, iTBS), działania występujące podczas procedury oraz po jej zastosowaniu, a także, określenie częstości ich występowania, ze wskazaniem źródła.

Ekspert	Opinia
Ekspert 1 Konsultant Krajowy <i>P. Galecki</i>	-
Ekspert 2 <i>E. Bartecka-Piłasiewicz</i>	<ul style="list-style-type: none"> • stany drgawkowe < 1%, • drgania mięśni 0-20,6 % • zawroty głowy 0-16,7 % • problemy żołądkowo-jelitowe 5-22% • bóle oczu, zapalenie spojówek, łzawienie 5,6-21 %
Ekspert 3 <i>J. Kucharska-Mazur</i>	<p>rTMS: najpoważniejsze: indukowanie napadów padaczkowych (1,4% u pacjentów z padaczką, 1% u osób zdrowych),</p> <p>poza tym: przejściowa indukowana zabiegiem hipomania, omdlenie, przejściowe bóle (64%) głowy i szyi (często), przejściowe zaburzenia słuchu (możliwe), dyskomfort w obrębie skóry głowy, oparzenia od elektrod (opisywane), przejściowe zmiany stężenia TSH, problemy żołądkowo-jelitowe i oczne</p> <p>iTBS - indukowanie napadów padaczkowych, bóle (65%) głowi i szyi, przejściowe pogorszenie pamięci operacyjnej.</p>
Ekspert 4 <i>B. Galińska-Skok</i>	Napad padaczkowy 2-3%, omdlenie 0,01-0,1%, zaburzenia słuchu, mania, hipomania, niepokój, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia snu, objawy psychotyczne, myśli „S”, objawy depresyjne, ból głowy, dyskomfort w obrębie skóry głowy.
Ekspert 5 <i>A. Szulc</i>	rTMS jest uznawany za metodę bezpieczną. Jedynym poważnym działaniem niepożądanym, obserwowanym do jest pory, była indukcja pojedynczego napadu drgawek.
Ekspert 6 <i>A. Wysocki</i>	<p>Najczęstsze: ból głowy, dyskomfort w miejscu stymulacji</p> <p>Rzadkie: zmiana fazy z depresji na hipomanię/manię, szumy uszne, omdlenie, napad padaczkowy.</p>
Ekspert 7 <i>A. Poleszczyk</i>	Metoda jest w większości przypadków bardzo dobrze tolerowana. Działania niepożądane są takie same dla obu protokołów. Najczęściej odnotowuje się: dyskomfort/ból w miejscu stymulacji, przemijający ból głowy, następnie bardzo rzadko omdlenie na tle emocjonalnym, najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest wystąpienie napadu padaczkowego (sprowadycznie, staranna kwalifikacja pacjentów pozwala un knać tego działania niepożądanego).
Ekspert 8 <i>K. Kucia</i>	Leczenie z wykorzystaniem jest zasadniczo bardzo dobrze tolerowane. W metaanalizie obejmującej 23 publikacje odnotowano różne działa niepożądane o różnej częstości występowanie,

	<p>Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bóle głowy (rTMS: 0%-60%, stymulacja pozorna: 0-50%) • ból lub dyskomfort w obrębie skóry głowy (rTMS: 4,5%-79%, stymulacja pozorna: 0%-21%) • problemy żołądkowo-jelitowe (rTMS: 5%-22%, stymulacja pozorna: 0%-22%) • problemy z oczami (rTMS: 5,6%-21%, stymulacja pozorna: 0%-1,9%) • drżenie mięśni (rTMS: 0%-20,6%, stymulacja pozorna: 0%-3,2%) • zawroty głowy (rTMS: 0%-16,7%, stymulacja pozorna: 2%-14%) • bezsenność (rTMS: 4,5%-7,6%, stymulacja pozorna: 0%-10%) • szumy uszne (rTMS: 0%-11%, stymulacja pozorna: 0%-3%) • zmiana fazy na maniakalną (rTMS 0,84%, stymulacja pozorna 0,73%)
<p>Ekspert 9 W. Korzeniowski</p>	<p>Działania niepożądane, zgodnie ze Stanowiskiem PTP cytowanym przy pytaniu nr 9.</p> <p>Indukcja napadu padaczkowego - kilka do kilkadziesiąt przypadków na 100 000 zabiegów w zależności o czynników ryzyka</p> <p>Omdlenia – częstość podobna jak przy innych interwencjach medycznych – występują na podłożu napięcia emocjonalnego i lęku</p> <p>Zaburzenia słuchu – głównie przejściowe, stąd zalecenie korzystania z zatyczek do uszu zarówno przez personel jak i pacjenta w trakcie zabiegów.</p> <p>Powikłania psychiatryczne jak wywołanie epizodu hipomanii lub manii, nasilenie niepokoju lub pobudzenia psychoruchowego czy zaburzeń snu – są to powikłania opisywane jednostkowo wg Rossi powikłania te występują w podobnej częstości w przypadku stosowania terapii placebo</p> <p>Ból i dyskomfort – w okolicy stymulacji, głowy lub szyi i karku.</p> <p>Cytując za Wieczorek i wsp.:</p> <p>W metaanalizie wykonanej przez zespół Health Quality Ontario przedstawiono częstość występowania innych, rzadszych działań niepożądanych, takich jak problemy żołądkowo-jelitowe (5-22%), problemy z oczami: ból oczu, zapalenie spojówek i nadmierne łzawienie (5,6-21%), a także drgania mięśni (0-20,6%). Najrzadsze działania niepożądane zgłaszane w różnych badaniach to zawroty głowy (0-16,7%), bezsenność (4,5-7,6%), ból mięśni (4-5,5%), zmęczenie (5-27,8%), trudności z koncentracją (0-41,7%), lęk / epizody paniki (5-10,5%), hipomania (5%), szum w uszach (0-11%), ból skóry (1-8,5%), ból twarzy (6,7%), depersonalizacja (25%), myśli paranoiczne (8%), płacz (13%), subiektywne pogorszenie stanu psychicznego (8%), myśli samobójcze(6,7%), omdlenie (1%).</p> <p>Mogę dodać, że z mojego praktycznego doświadczenia w stosowaniu rTMS jedynym stosunkowo często pojawiającym się działaniem niepożądanym jest ból w trakcie stymulacji w okolicy stymulowanej oraz ból głowy występujący po zabiegu. Oba działania niepożądane ustępują samoczynnie i nie mają charakteru przewlekłego ani nie powodują przerwania terapii.</p> <p>Wg mojej wiedzy bezcelowe jest rozróżnianie działań niepożądanych pomiędzy protokołami iTBS i rTMS – są to oba protokoły stymulujące i wykonywane na tym samym obszarze głowy (L-DLPFC), a więc zakres działań niepożądanych się w znacznej mierze pokrywa.</p>

Wykaz skrótów:

iTBS – przerywana przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *intermittent theta burst stimulation*), L-DLPFC – lewa grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. *left-dorsolateral prefrontal cortex*), PTP – Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*), TSH – hormon tyreotropowy wydzielany przez przysadkę mózgową (ang. *thyroid-stimulating hormone*), TMS – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *transcranial magnetic stimulation*).

Tabela 52. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii - Warunki formalne oraz organizacyjne uwzględnione w realizacji przedmiotowego świadczenia, aby procedura była możliwa do wykonania oraz bezpieczna dla pacjenta.

Warunki realizacji	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6*	Ekspert 7	Ekspert 8	Ekspert 9**
	Konsultant Krajowy P. Galecki	E. Bartecka-Pitasiewicz	J. Kucharska-Mazur	B. Galińska-Skok	A. Szulc	A. Wysokiński	A. Poleszczyk	K. Kucia	W. Korzeniowski

Miejsce udzielenia świadczenia	Ambulatorium, CZP	KPZ	Warunki opisane w Karcie Problemu Zdrowotnego należy uznać za wystarczające.	Opisane wyczerpująco w KPZ	Jak w Karcie Problemu Zdrowotnego.	KPZ	Jak w KPZ	Świadczenie udzielane w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych.	KPZ
Personel	KPZ	KPZ	Warunki opisane w Karcie Problemu Zdrowotnego należy uznać za wystarczające.	Wg KPZ	j.w.	KPZ	Jak w KPZ, w badaniach dodatkowych z mojego punktu widzenia ważne jest wykonanie tomografii komputerowej głowy (badanie łatwo dostępne, stosunkowo tanie, pozwala na wykluczenie obecności zmian ogniskowych w mózgu mogących podwyższać ryzyko wystąpienia napadu padaczkowego w trakcie procedury TMS) i EEG (wykluczenie zmian napadowych).	Szkolenie zwięźzione certyfikatem.	KPZ
Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną	KPZ	- aparat (stymulator) do rTMS, z komputerem, - wygodny fotel, - cewka terapeutyczna (np. ósemkowa), - ramię lub inny system do unieruchomienia cewki w trakcie stymulacji, - elektrody jednorazowe do badania MEP, - czepki	Warunki opisane w Karcie Problemu Zdrowotnego należy uznać za wystarczające.	Wg KPZ	j.w.	KPZ	Jak w KPZ	Jak w Karcie Problemu Zdrowotnego.	KPZ
Organizacja udzielania świadczeń	KPZ	KPZ	Warunki opisane w Karcie Problemu Zdrowotnego należy uznać za wystarczające.	Wg KPZ	j.w.	KPZ	Jak w KPZ	Jak w Karcie Problemu Zdrowotnego.	KPZ
Pozostałe wymagania	KPZ	Zapewnienie w razie potrzeby pacjentom leczonym w danej Pracowni rTMS dostępu do podstawowych badań z zakresu diagnostyki laboratoryjnej, obrazowej i elektrofizjologicznej	Warunki opisane w Karcie Problemu Zdrowotnego należy uznać za wystarczające.	Wg KPZ	j.w.	KPZ	Jak w KPZ	Jak w Karcie Problemu Zdrowotnego.	KPZ

Wykaz skrótów:

CZP – Centrum Zdrowia Psychicznego, KPZ – Karta Problemu Zdrowotnego, MEP - ruchowy potencjał wywołany (ang. *motor evoked potential*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*), TMS – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *transcranial magnetic stimulation*).

Komentarze:

***A. Wysokiński:** Chciałabym podkreślić konieczność stworzenia ośrodków, w których lekarze mogliby zdobywać (najlepiej potwierdzone certyfikatem) kompetencje w zakresie wykonywania zabiegów TMS. Ośrodki takie powinny powstać w kilku wiodących polskich instytutach naukowych, zajmujących się badaniami nad TMS. Wskazane byłoby również zmodyfikowanie programu specjalizacji z zakresu psychiatrii o podstawowe umiejętności z zakresu leczenia metodą TMS.

****W. Korzeniowski:** Jako autor powyżej cytowanych warunków i procedury leczenia z Karty Problemu Zdrowotnego - potwierdzam ich zasadność. Dodałbym, że warto pamiętać o opiece medycznej nad pacjentami w trakcie prowadzonych zabiegów – dostęp do interwencji pielęgniarki i lekarza w razie wykonywania zabiegów przez technika już po kwalifikacji i braku obecności lekarza w pracowni na stałe. Zarówno w przypadku zabiegów wykonywanych ambulatoryjnie jak i szpitalnie/stacjonarnie należy organizacyjnie zapewnić taki personel „na wezwanie” w razie konieczności interwencji.

Uzupełniając wyposażenie konieczne do wykonywania zabiegów:

- fotel z regulacją wysokości, pozycji pochylecia, wysokości zagłówka dla pacjenta podczas zabiegów

- poduszka podciśnieniowa lub inny system unieruchamiania głowy pacjenta podczas zabiegu

Tabela 53. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii - Szacowany koszt wnioskowanego świadczenia (z podziałem na kategorie kosztów).

Ekspert	Szacowany koszt świadczenia					
	rTMS			iTBS		
	Koszt zabiegu	Koszt wyrobu medycznego	Inne koszty	Koszt zabiegu	Koszt wyrobu medycznego	Inne koszty
Ekspert 1 Konsultant Krajowy <i>P. Gałęcki</i>	368,75 zł	401 114,10 zł (w tym aparat, fotel, cewka)	106,45 zł	-	401 114,10 zł (w tym aparat, fotel, cewka)	-
Ekspert 2 <i>E. Bartecka-Piłasiewicz</i>	300 zł	20 zł	20%	200 zł	20 zł	20%
Ekspert 3* <i>J. Kucharska-Mazur</i>	250-300 zł	180 000-330 000 zł (cena aparatu do zabiegu wg cenników dostępnych w Internecie)	-	200-250 zł	180 000-330 000 zł (cena aparatu do zabiegu wg cenników dostępnych w Internecie)	-
Ekspert 4** <i>B. Galińska-Skok</i>	5 500 zł (cała kuracja)	-	-	-	-	-
Ekspert 5 <i>A. Szulc</i>	400 zł	-	-	-	-	-
Ekspert 6 <i>A. Wysokiński</i>	(m.in. personel, prąd, obsługa pracowni) powinien określić dział administracyjno-finansowy, ich określenie nie jest	Ok. 200 000 zł (brutto) – kompletny zestaw do zabiegów rTMS/iTBS.	Materiały zużywalne (elektrody jednorazowe, czepki, materiały biurowe): do 2000 zł/rok (zależnie od liczby pacjentów).	(m.in. personel, prąd, obsługa pracowni) powinien określić dział administracyjno-finansowy, ich określenie nie jest	Ok. 200 000 zł (brutto) – kompletny zestaw do zabiegów rTMS/iTBS.	Materiały zużywalne (elektrody jednorazowe, czepki, materiały biurowe): do 2000 zł/rok (zależnie od liczby pacjentów).

	w zakresie moich kompetencji.			w zakresie moich kompetencji.		
Ekspert 7*** <i>A. Poleszczyk</i>	-	-	-	-	-	-
Ekspert 8 <i>K. Kucia</i>	280 zł	-	-	200 zł	-	-
Ekspert 9 <i>W. Korzeniowski</i>	Ok. 350zł	ZUŻYCIE SPRZĘTU <ul style="list-style-type: none"> • <u>Amortyzacja sprzętu</u> (stymulator wraz cewkami, pompą do chłodzenia, pompą do poduszki, MEP, ramię do cewek, uchwyt na cewki itd. – około 300-500 tys. zł) • <u>Zużycie cewki TERAPEUTYCZNEJ</u> 6000 bodźców na sesję – koszt cewki chłodzonej cieczą ok. 30000zł, cewka ma żywotność ok. 20mln bodźców) • Zużycie cewki do wyznaczania MT (koszt ok. 15000zł, żywotność ok. 5 lat) • Czepki (ok. 60zł/szt.) • Rękawiczki, zatyczki do uszu, elektrody jednorazowe do MEP 	Osobowo: <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Lekarz psychiatra</u>, z ukończonym szkoleniem w zakresie TMS: <ol style="list-style-type: none"> A. KWALIFIKACJA PACJENTA (ok. 1,5h/pacjenta) b. WYZNACZANIE PROGUMOTORYCZNEGO (na początku i co 5 zabiegów – ok. 15-20min) c. OKRESOWE MONITOROWANIE POSTĘPÓW W LECZENIU I STANU PACJENTA d. PROWADZENIE DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ 2. <u>Technik</u>: <ol style="list-style-type: none"> a. WYKONYWANIE ZABIEGÓW b. CIĄGŁE MONITOROWANIE STANU PACJENTA c. PROWADZENIE DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ (karta zabiegów) 3. <u>Psycholog</u>: <ol style="list-style-type: none"> a. KILKUKROTNE (NP.3) BADANIE PSYCHOLOGICZNE PACJENTA W TOKU LECZENIA 4. <u>Pielegniarka „dyżurna”</u>: <ol style="list-style-type: none"> a. DOSTĘPNA W CAŁYM CZASIE DZIAŁANIA PRACOWNI – w razie wystąpienia działań niepożądanych 5. <u>Lekarz „dyżurny”</u>: <ol style="list-style-type: none"> a. DOSTĘPNY W CAŁYM CZASIE DZIAŁANIA PRACOWNI – w razie wystąpienia działań niepożądanych <i>INNE:</i> Konsultacja neurologiczna, MRI Głowy	Ok. 250 zł	ZUŻYCIE SPRZĘTU <ul style="list-style-type: none"> • <u>Amortyzacja sprzętu</u> (stymulator wraz cewkami, pompą do chłodzenia, pompą do poduszki, MEP, ramię do cewek, uchwyt na cewki itd. – około 300-500 tys. zł) • <u>Zużycie cewki TERAPEUTYCZNEJ</u> 600 bodźców na sesję – koszt cewki chłodzonej cieczą ok. 30000zł, cewka ma żywotność ok. 20mln bodźców) • Zużycie cewki do wyznaczania MT (koszt ok. 15000zł, żywotność ok. 5 lat) • Czepki (ok. 60zł/szt.) • Rękawiczki, zatyczki do uszu, elektrody jednorazowe do MEP 	Osobowo: <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Lekarz psychiatra</u>, z ukończonym szkoleniem w zakresie TMS: <ol style="list-style-type: none"> a. KWALIFIKACJA PACJENTA (ok. 1,5h/pacjenta) b. WYZNACZANIE PROGUMOTORYCZNEGO (na początku i co 5 zabiegów – ok. 15-20min) c. OKRESOWE MONITOROWANIE POSTĘPÓW W LECZENIU I STANU PACJENTA d. PROWADZENIE DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ 2. <u>Technik</u>: <ol style="list-style-type: none"> a. WYKONYWANIE ZABIEGÓW b. CIĄGŁE MONITOROWANIE STANU PACJENTA c. PROWADZENIE DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ (karta zabiegów) 3. <u>Psycholog</u>: <ol style="list-style-type: none"> a. KILKUKROTNE (NP.3) BADANIE PSYCHOLOGICZNE PACJENTA W TOKU LECZENIA 4. <u>Pielegniarka „dyżurna”</u>: <ol style="list-style-type: none"> a. DOSTĘPNA W CAŁYM CZASIE DZIAŁANIA PRACOWNI – w razie wystąpienia działań niepożądanych 5. <u>Lekarz „dyżurny”</u>: <ol style="list-style-type: none"> a. DOSTĘPNY W CAŁYM CZASIE DZIAŁANIA PRACOWNI – w razie wystąpienia działań niepożądanych <i>INNE:</i> Konsultacja neurologiczna, MRI Głowy

Wykaz skrótów:

iTBS – przerywana przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *intermittent theta burst stimulation*), MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*).

Komentarz:

***J. Kucharska-Mazur:** Z punkty widzenia systemu zdrowia, średni koszt na pacjenta wynosi USD\$1,108 (SD 168) dla iTBS i \$1,844 (SD 304) dla 10Hz rTMS, przy rosnących oszczędnościach netto \$735 (95% CI 688 to 783). Średni koszt uzyskania remisji to 3,695 (SD 552) dla iTBS i \$6,146 (SD 1,015) dla 10 Hz rTMS, przy średnich rosnących oszczędnościach netto \$2,451 (95% CI 2,293 to 2,610).

****B. Galińska-Skok:** ekspert jako lekarz miał dostęp do kosztów komercyjnego wykonywania zabiegów rTMS. Uzyskano informacje o całkowitym koszcie kuracji.

*****A. Poleszczyk:** Trudno mi oszacować koszt zabiegu, ponieważ wykonywałam je tylko w kontekście badań naukowych. Osobnej wyceny wymaga procedura kwalifikacji pacjenta, potem jedna sesja na pięć (kiedy wyznaczane są parametry stymulacji), a następnie rutynowo wykonywane zabiegi. Trzeba też zwrócić uwagę na konieczność wykonywania u pacjentów w ramach procedury kwalifikacji badania obrazowego mózgu i EEG.

Tabela 54. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii - uwagi ogólne do wnioskowanego świadczenia gwarantowanego.

Ekspert	Opinia
Ekspert 1 Konsultant Krajowy <i>P. Gałeczki</i>	-
Ekspert 2 <i>E. Bartecka-Piłasiewicz</i>	-
Ekspert 3 <i>J. Kucharska-Mazur</i>	-
Ekspert 4 <i>B. Galińska-Skok</i>	Nowatorskie podejście do leczenia chorób psychicznych lekoopornych, możliwość weryfikacji procedur i skuteczności leczenia, opcja terapeutyczna dla pacjentów lekoopornych.
Ekspert 5 <i>A. Szulc</i>	-
Ekspert 6 <i>A. Wysokiński</i>	-
Ekspert 7 <i>A. Poleszczyk</i>	-
Ekspert 8 <i>K. Kucia</i>	<p>Wysokie wskaźniki epidemiologiczne depresji, istotny odsetek postaci lekoopornych, poważne konsekwencje społeczne i znaczne obciążenie systemu opieki zdrowotnej, w tym wysokie koszty bezpośrednie i pośrednie, determinują konieczność wdrażania efektywnych metod terapii biologicznej.</p> <p>Leczenie z zastosowaniem rTMS uzyskało liczne naukowe dowody, dokumentujące jej skuteczność terapeutyczną w różnych zaburzeniach depresyjnych, w tym postaciach lekoopornych. Metoda charakteryzuje się bardzo dobrą tolerancją i nielicznymi przeciwwskazaniami, co umożliwia jej stosowanie także w warunkach ambulatoryjnych.</p> <p>Zważywszy powyższe fakty, stoję na stanowisku, iż terapia depresji lekoopornej z zastosowaniem TMS powinno być finansowane ze środków publicznych.</p>
Ekspert 9 <i>W. Korzeniowski</i>	-

UZUPEŁNIENIE OPINII O PROTOKÓŁ DASH

Tabela 55. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii - własne stanowisko w kwestii zasadności finansowania dodatkowego protokołu TMS: 10 Hz rTMS w okolicy L-DLPFC -120% RMT, częstotliwość 10Hz, 4 s on, 11 s off; 3000 pulsów/sesja, (całkowity czas trwania 19 min); 20 sesji ze środków publicznych we wskazaniu podanym na początku formularza.

Ekspert	Opinia
prof. dr hab. n. med. Piotr Gałęcki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii	-
lek. med. Ewa Bartecka-Piłasiewicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa dolnośląskiego	-
prof. dr hab. n. med. Jolanta Kucharska-Mazur Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa zachodnio-pomorskiego	Zgodnie z pracą Chen i wsp., podane parametry pozostają w zakresie parametrów bezpiecznych, dlatego też podana zmiana schematu badania może zostać zaakceptowana do refundacji.
dr hab. n. med. Beata Galińska-Skok Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa podlaskiego	Protokół 10Hz rTMS w okolicy L-DLPFC jest równie skuteczny jak pozostałe protokoły. Jak wynika z metaanaliz badań jest rekomendowany jako first-line protokół rTMS. Jest zatwierdzony przez FDA. Finansowanie chorób przewlekłych jak zaburzenia depresyjne, dotyczących około 5-17% populacji, z czego 1/3 leczonych pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi wykazuje lekooporność, jest obowiązkiem społecznym i powinna być finansowana ze środków publicznych.
prof. dr hab. n. med. Agata Szulc prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	-
dr hab. n. med. Adam Wysokiński	-
dr n. med. Anna Poleszczyk	W badaniu nad zastosowaniem rTMS u pacjentów z depresją (pierwszym epizodem lub kolejnym w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających) prowadzonym do zaakceptowania tej metody przez FDA (Food and Drug Administration) w 2008 r. i w późniejszym, którym potwierdzono wcześniejsze wyniki, sponsorowanymi przez NIMH (National Institute of Mental Health), w użyciu był „standardowy” protokół z ITI (inter-train interval – przerwa między seriami bodźców) wynoszącą 26 s. w 2016 r. FDA zaakceptowała nowy protokół „Dash”, który charakteryzuje się takimi parametrami jak standardowy poza skróceniem ITI do wartości od 11 do 25 s. W przypadku najkrótszego ITI czas trwania sesji terapeutycznej obejmującej 3000 bodźców wynosi 18,75 min, zatem połowę czasu trwania sesji w protokole „standardowym”. Protokół „Dash” został zaproponowany przez Neuronetics (producent sprzętu do rTMS w USA) po dokonaniu przeglądu 40 badań, w których stwierdzono większą reakcję na leczenie przy zastosowaniu protokołów o krótszym ITI jak i bezpieczeństwo w tym zakresie ITI porównywalne do tego przy zastosowaniu protokołu „standardowego”. W 2021 r. Carpenter i wsp. Opublikowali analizę danych z rejestru wyników leczenia – Neurostar Advanced Therapy System Clinical Outcomes Registry. Nie stwierdzono różnic w zakresie reakcji na leczenie i remisji w grupie pacjentów otrzymujących terapię rTMS zgodnie z protokołem „standardowym” i „Dash”. Można zatem uznać, że trzeci proponowany protokół (w warunkach amerykańskich „Dash”) może być wdrożony w warunkach klinicznych.
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Kucia	Według mojej oceny, protokół z wykorzystaniem 10 Hz rTMS w okolicy L-DLPFC powinien być finansowany ze środków publicznych u pacjentów z rozpoznaniem opornym na leczenie epizodem depresji o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, także w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających. Jego skuteczność kliniczną oraz jakość dowodów naukowych podsumowano w poniższych publikacjach: W obszernej metaanalizie autorstwa Mutz i wsp. oceniany protokół okazał się strategią wyraźnie skuteczniejszą od stymulacji pozornej. (OR 3.17; 95% CI: 2.29-4.37). Z kolei w szeroko cytowanych wytycznych, dotyczących terapeutycznego zastosowania rTMS, w/w protokół uzyskał najwyższy poziom dowodów naukowych (A – zdecydowanie skuteczna).
dr Wojciech Korzeniowski Kierownik Pracowni	Uważam za całkowicie zasadne finansowanie wymienionego powyżej protokołu leczenia metodą rTMS. Pomijając kwestię stosowania protokołów typu „theta burst” (iTBS) mających inne wymagania sprzętowe i charakterystykę działania, przedmiotowy protokół wydaje się być optymalnym wyborem wśród zabiegów o standardowej charakterystyce bodźców (single pulse rTMS) i zarazem o najlepiej udokumentowanym działaniu. Zgodnie z wynikami badań, skuteczność protokołu

Neurostymulacji TMS Szpital Kliniczny im. dr. J. Babińskiego w Krakowie	rTMS typu „dash”, o którym mowa w przedmiotowym uzupełnieniu stanowiska, jest nieustępująca protokołowi standardowemu, trwającemu 37,5min, opiniowanemu wcześniej. W mojej praktyce klinicznej korzystam właśnie z protokołu „dash”, gdyż poza skróconą przerwą pomiędzy seriami bodźców (z 26 s. do 11 s.) ma takie same właściwości jak najlepiej dotychczas przebadany protokół standardowy. Podajemy pacjentowi w trakcie jednego zabiegu taką samą dawkę bodźców, w tej samej lokalizacji i z identyczną częstotliwością. Przy porównywalnej skuteczności, a znacznie skróconym czasie zabiegu (mającym wpływ nie tylko na spadek kosztów, ale przede wszystkim na skrócenie czasu dyskomfortu pacjenta w trakcie otrzymywania bodźców w pozycji unieruchomienia) wybór protokołu wydaje się być oczywisty.
--	--

Wykaz skrótów:

FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. *US Food and Drug Administration*), ITI – przerwa między seriami bodźców (ang. *inter-train interval*), NIMH – Narodowy Instytut Zdrowia Psychicznego (ang. *National Institute of Mental Health*).

Tabela 56. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii - szacowany koszt wnioskowanego świadczenia, jeśli to możliwe z uwzględnieniem poszczególnych kategorii kosztów.

Ekspert	Szacowany koszt świadczenia			
	10 Hz rTMS w okolicy L-DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10Hz, 4 s on, 11 s off; 3000 pulsów/sesja)			
	Koszt zabiegu	Koszt wyrobu medycznego	Inne koszty (proszę o wskazanie)	Uwagi
Ekspert 1 Konsultant Krajowy <i>P. Galecki</i>	300 - 350 zł	Koszty zakupu sprzętu (amortyzacja), jego serwisu w razie awarii oraz regularnych przeglądów („paszport urządzenia”): Ok. 50-60 zł na zabieg	<ul style="list-style-type: none"> Koszty personelu (lekarz, psycholog, techn k), procesu kwalif kacji, badań dodatkowych (MRI, EEG, konsultacji neurologicznej i in.) oraz materiałów eksploatacyjnych (czepki, elektrody MEP, rękawiczki, zatyczki do uszu): łącznie ok. 150-200 zł/zabieg Koszty pośrednie obsługi świadczenia w instytucji: ok. 50-60 zł/zabieg 	-
Ekspert 2 <i>E. Bartecka-Piłasiewicz</i>	-	-	-	-
Ekspert 3 <i>J. Kucharska-Mazur</i>	200-250 zł	180 000-330 000 zł (cena aparatu do zabiegu wg cenników dostępnych w internecie)	-	Schemat uprzednio rekomendowany do finansowania jest najbardziej klasycznym i najlepiej przebadanym schematem wykonywania TMS.
Ekspert 4 <i>B. Galińska-Skok</i>	5 500 zł (cała kuracja)	-	-	-
Ekspert 5 <i>A. Szulc</i>	-	-	-	-
Ekspert 6 <i>A. Wysokiński</i>	-	-	-	-
Ekspert 7 <i>A. Poleszczyk</i>	Ok. 300 zł*	Zależnie od stosowanego sprzętu – trzeba brać pod uwagę koszty eksploatacji aparatu do stymulacji, czepki, elektrody jednorazowe, gaz ki, środek do odłuszczenia skóry	-	-

Ekspert 8** <i>K. Kucia</i>	260 zł	-	-	-
Ekspert 9 <i>W. Korzeniowski</i>	250-300 zł	Koszty zakupu sprzętu (amortyzacja), jego serwisu w razie awarii oraz regularnych przeglądów („paszport urządzenia”): Ok. 50-60 zł na zabieg	<ul style="list-style-type: none"> Koszty personelu (lekarz, psycholog, technik), procesu kwalifikacji, badań dodatkowych (MRI, EEG, konsultacji neurologicznej i in.) oraz materiałów eksploatacyjnych (czepki, elektrody MEP, rękawiczki, zatyczki do uszu): łącznie ok. 140-170 zł/zabieg Koszty pośrednie obsługi świadczenia w instytucji: ok. 50-60 zł/zabieg 	Jako lekarz, nieposiadający wykształcenia finansowego wyliczone kwoty podaję jako szacunkowe. Co moim zdaniem warto jeszcze dodać to fakt, iż trudno oszacować koszty ewentualnych awarii sprzętu do rTMS, szczególnie w przeliczeniu na zabieg. Powinno to jednak zostać uwzględnione w koszcie każdego zabiegu w procesie wyceny świadczenia – pominięcie może grozić zamianą tych urządzeń w „zakurzone ozdoby poradni i szpitali psychiatrycznych” w razie poważniejszych awarii stosunkowo drogiego sprzętu.

Wykaz skrótów:

EEG – elektroencefalografia, MEP – ruchowy potencjał wywołany (ang. *motor evoked potential*), MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*).

Komentarz:

***A. Poleszczyk:** Trzeba osobno wycenić procedurę kwalifikacji do zabiegu – na początku terapii: konsultacja psychiatry + konsultacja neurologa + ewentualnie badanie obrazowe głowy, badanie elektroencefalograficzne.

****K. Kucia:** Niezmiernie wysokie wskaźniki epidemiologiczne depresji, istotny odsetek postaci lekoopornych, poważne konsekwencje społeczne i znaczne obciążenie systemu opieki zdrowotnej, w tym niebagatelne koszty bezpośrednie i pośrednie, determinują konieczność wdrażania efektywnych metod terapii biologicznej. Leczenie z zastosowaniem protokołu 10 Hz rTMS w okolicy L-DLPFC uzyskało, liczne, rzetelne dowody naukowe, dokumentujące jej skuteczność kliniczną w różnych zaburzeniach depresyjnych, w postaciach lekoopornych. Metoda charakteryzuje się bardzo dobrą tolerancją i nielicznymi przeciwwskazaniami, co umożliwi jej bezpieczne stosowanie także w warunkach ambulatoryjnych. Zważywszy powyższe fakty, zdecydowanie stoję na stanowisku, iż terapia depresji lekoopornej z zastosowaniem protokołu 10 Hz rTMS w okolicy L-DLPFC powinna być finansowana ze środków publicznych.

Tabela 57. Podsumowanie opinii ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej

Ekspert	Opinia
prof. dr hab. n. med. Piotr Gałęcki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii	<ul style="list-style-type: none"> Stanowisko eksperta pozytywne. Rekomendacja finansowania ze środków publicznych w zakresie leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego. Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej, jest związane z priorytetem zdrowotnym w dziedzinie rehabilitacji oraz chorób psychicznych. (1)* Skutkami następstw choroby mogą być przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. (2) Ekspert wskazał, że wnioskowana technologia ratuje życie, prowadzi do poprawy stanu zdrowia oraz zapobiega przedwczesnemu zgonowi. (3) Brak informacji na temat refundacji w innych krajach. (4) Ekspert wskazuje, że argumentami przemawiającymi za refundacją terapii TMS jest jej skuteczność i bezpieczeństwo, a problem depresji lekoopornej dotyka około 25% pacjentów cierpiących na depresję (5-6) Wskazania lub stany kliniczne, w których jest możliwe zastosowanie interwencji - F32.1/2, F33.1/2. (7) Jako przeciwwskazanie do zastosowania terapii TMS ekspert wskazuje padaczkę. (9) Populacja, (8) Alternatywne terapie (10) oraz działania niepożądane nie zostały wskazane. (11) Warunki formalne oraz organizacyjne uwzględnione w realizacji przedmiotowego świadczenia są zgodne z KPZ. (12) Koszt samej procedury rTMS został oszacowany na 368,75 zł (razem z innymi kosztami wynosi 475,20 zł). (13) <p><u>Uzupełnienie opinii o protokół „Dash”:</u> szacowany koszt zabiegu 300-350 zł (dodatkowo koszty wyrobu medycznego zostały wycenione na ok. 50-60 zł, inne koszty, m.in. personel, wykonanie badania, materiały eksploatacyjne wynosiłyby ok. 150-200 zł, natomiast koszty pośrednie ok. 50-60 zł).</p>
lek. med. Ewa Bartecka-Piłasiewicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie	<ul style="list-style-type: none"> Stanowisko eksperta pozytywne. Rekomendacja finansowania ze środków publicznych w zakresie szpitalnego i ambulatoryjnego. Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej, jest związane z priorytetem zdrowotnym w dziedzinie chorób psychicznych. (1)

Ekspert	Opinia
<p>psychiatrii dla województwa dolnośląskiego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Skutkami następstw choroby mogą być przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. (2) • Ekspert wskazał, że wnioskowana technologia ratuje życie, prowadzi do poprawy stanu zdrowia oraz poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. (3) • Procedura finansowana jest z prywatnych ubezpieczeń w USA, natomiast finansowanie ze środków publicznych odbywa się w większości krajów starej Unii Europejskiej. (4) • W kwestii refundacji ekspert wskazuje, że nie ma pewnej metody, leku, który daje gwarancję do uzyskania remisji we wnioskowanych zaburzeniach a leczenie TMS daje szansę na uzyskanie poprawy jako <u>terapia wspomagająca</u>. (5-6) • Wskazania, w których możliwe jest zastosowanie wnioskowanej interwencji to zaburzenia depresyjne, schizofrenia, PTSD. (7) • Według eksperta 1 213 tys. osób w Polsce choruje na depresję. Szacowana populacja pacjentów, która mogłaby skorzystać z ocenianej technologii po objęciu refundacją wynosi 10 000 (ok. 20-25% wszystkich chorych na depresję oporną leczenie). (8) • Jako przeciwwskazania do zastosowania terapii TMS ekspert wymienia wskazania bezwzględne: procesy rozrostowe w CUN oraz względne: stany chorobowe z obniżonym progiem drgawkowym, leki obniżające próg drgawkowy, ciąża, przebyty uraz głowy, udar. (9) • Alternatywnymi terapiami są elektrowstrząsy i esketamina. Według opinii eksperta najtańszą, najskuteczniejszą i rekomendowaną w wytycznych technologią w Polsce są elektrowstrząsy. (10) • Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są stany drgawkowe, drgania mięśni, zawroty głowy, problemy żołądkowo-jelitowe, bóle oczu, zapalenie spojówek i łzawienie. (11) • Warunki formalne oraz organizacyjne uwzględnione w realizacji przedmiotowego świadczenia są zgodne z KPZ. (12) • Według eksperta szacowany koszt jednego zabiegu rTMS wynosi 300 zł, natomiast iTBS 200 zł. (13)

Ekspert	Opinia
<p>prof. dr hab. n. med. Jolanta Kucharska-Mazur Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa zachodnio-pomorskiego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stanowisko eksperta pozytywne. Rekomendacja finansowania ze środków publicznych w zakresie szpitalnego i ambulatoryjnego. • Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej, jest związane z priorytetem zdrowotnym w dziedzinie chorób psychicznych. (1) • Skutkami następstw choroby mogą być przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. (2) • Ekspert wskazał, że wnioskowana technologia ratuje życie, prowadzi do poprawy stanu zdrowia, zapobiega przedwczesnemu zgonowi oraz poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. (3) • Procedura finansowana jest w USA oraz w Wielkiej Brytanii, przy czym ekspert wskazuje, że dane te są niepełne. (4) • W kwestii refundacji ekspert <u>zaleca</u> finansowanie ze środków publicznych HF-rTMS, natomiast <u>nie zaleca</u> finansowania iTBS, ponieważ o ile w odniesieniu do HF- rTMS dowody są niewątpliwe i jednoznaczne, o tyle w stosunku do iTBS opinie się rozbieżne. (5-6) • W opinii eksperta depresja to wskazanie, w którym możliwe jest zastosowanie wnioskowanej interwencji przy zdecydowanej skuteczności. Wskazania przy dowodach poziomu B – prawdopodobnej skuteczności to poprawa jakości życia lub bólu, w fibromialgii. (7) • Według eksperta 1 mln. osób w Polsce choruje na depresję. Szacowana populacja pacjentów, która mogłaby skorzystać z ocenianej technologii po objęciu refundacją wynosi 1 640 z wszystkich 261 000 chorych na depresję oporną leczenie. (8) • Jako przeciwwskazania do zastosowania terapii TMS ekspert wskazuje wszczepienie u pacjenta (szczególnie w okolicy głowy i szyi) przedmiotów z metali ferromagnetycznych lub wrażliwych na pole magnetyczne, w tym tatuaże wykonane tuszem zawierającym drobinki i własnościach ferromagnetycznych (przeciwwskazania bezwzględne). Ważnym aspektem jest również wywiad z pacjentem na temat napadów padaczkowych, przebytego udaru lub urazu głowy czy stosowanych leków np. obniżających próg drgawkowy. (9) • Technologia opcjonalną są elektrowstrząsy, gdzie według opinii eksperta terapia ta jest najskuteczniejsza i najczęściej rekomendowana według zaleceń w Polsce. (10) • Najczęstsze działania niepożądane przy rTMS: indukowanie napadów padaczkowych, hipomania, omdlenie, przejściowe bóle głowy i szyi, przejściowe zaburzenia słuchu, dyskomfort w obrębie skóry głowy, oparzenia od elektrod, przejściowe zmiany stężenia TSH, problemy żołądkowo-jelitowe i oczne. Natomiast przy iTBS - indukowanie napadów padaczkowych, bóle głowy i szyi, przejściowe pogorszenie pamięci operacyjnej. (11) • Warunki formalne oraz organizacyjne uwzględnione w realizacji przedmiotowego świadczenia są zgodne z KPZ. (12) • Według eksperta szacowany koszt jednego zabiegu rTMS wynosi 250-300 zł, natomiast iTBS ok. 200-250 zł, natomiast koszt wyrobu dla obu protokołów wynosi między 180 000-330 000 zł. (13) <p><u>Uzupełnienie opinii o protokół „Dash”</u>: podane parametry pozostają w zakresie parametrów bezpiecznych, dlatego też podana zmiana schematu badania może zostać zaakceptowana do refundacji. Jednak schemat uprzednio rekomendowany do finansowania jest najbardziej klasycznym i najlepiej przebadanym schematem wykonywania TMS. Koszt zabiegu przy protokole „Dash” został oszacowany na 200-250 zł.</p>
<p>dr hab. n. med. Beata Galińska-Skok Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dla województwa podlaskiego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stanowisko eksperta pozytywne. Rekomendacja finansowania ze środków publicznych w zakresie szpitalnego i ambulatoryjnego. • Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej, jest związane z priorytetem zdrowotnym w dziedzinie chorób psychicznych. (1) • Skutkami następstw choroby mogą być przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji oraz pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. (2) • Wskazano, że wnioskowana technologia ratuje życie i zapobiega przedwczesnemu zgonowi. (3) • Ekspert jako lekarz nie posiada wiedzy na temat sposobów finansowania wnioskowanej technologii medycznej w innych krajach. (4) • Według eksperta finansowanie chorób przewlekłych jak zaburzenia depresyjne, dotyczących około 5-17% populacji jest obowiązkiem społecznym. (5-6) • Wskazania, w których możliwe jest zastosowanie wnioskowanej interwencji to duża depresja, epizod depresji, depresja lekooporna, zaburzenia obsesyjno- kompulsyjne, schizofrenia z objawami negatywnymi, omamy słuchowe schizofrenii, uzależnienie od n kotyny, zaburzenia stresowe pourazowe, łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, otępienie w chorobie Alzheimera. (7) • Według eksperta ok. 1 221 tys. osób w Polsce choruje na depresję, w tym 1/3 z nich na depresję lekooporną. Natomiast oszacowanie populacji pacjentów, która mogłaby skorzystać z ocenianej technologii po objęciu refundacją nie jest możliwe ponieważ wnioskowane wskazanie nie posiada kodu ICD-10 (brak danych statystycznych). (8) • Jako przeciwwskazania do zastosowania terapii TMS ekspert wymienia obecność stymulatorów w głowie lub w pobliżu, metaliczne obiekty w głowie i w pobliżu, padaczka, ciąża, zmiany pooperacyjne/pourazowe mózgu, stany chorobowe obniżające próg drgawkowy, leki obniżające próg drgawkowy. (9)

Ekspert	Opinia
	<ul style="list-style-type: none"> • Alternatywnymi terapiami są elektrowstrząsy, farmakoterapia, stymulacja nerwu błędnego i głęboka stymulacja mózgu (dwie ostatnie technologie są programami badawczymi i brak na ich temat szczegółowych danych). Według opinii eksperta najskuteczniejszą metodą walki z depresją lekooporną są elektrowstrząsy. Natomiast rekomendowanymi w wytycznych technologiami w Polsce są elektrowstrząsy i farmakoterapia. (10) • Najczęstsze działania niepożądane to napady padaczkowe, omdlenia, zaburzenia słuchu, mania, hipomania, niepokój, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia snu, objawy psychotyczne, myśli „S”, objawy depresyjne, ból głowy, dyskomfort w obrębie skóry głowy. (11) • Warunki formalne oraz organizacyjne uwzględnione w realizacji przedmiotowego świadczenia są zgodne z KPZ. (12) • Według eksperta szacowany koszt całej kuracji rTMS wynosi 5 500 zł. (13) <p><u>Uzupełnienie opinii o protokół „Dash”</u>: Ekspert wskazuje, że protokół HF-rTMS przy częstotliwości 10 Hz jest tak samo skuteczny bez względu na czas przerwy między seriami. Całkowity koszt kuracji protokołem typu „dash” został oszacowany podobnie jak rTMS na 5 500 zł.</p>
<p>prof. dr hab. n. med. Agata Szulc prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stanowisko eksperta pozytywne. Rekomendacja finansowania ze środków publicznych w zakresie szpitalnego i ambulatoryjnego. • Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej, jest związane z priorytetem zdrowotnym w dziedzinie chorób psychicznych, leczenia uzależnień i bólu, leczenie pacjentów geriatrycznych, niepełnosprawnych oraz niesamodzielnych. (1) • Skutkami następstw choroby mogą być przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji oraz pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. (2) • Wskazano, że wnioskowana technologia ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia lub do pełnego wyzdrowienia, poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość oraz zapobiega przedwczesnemu zgonowi. (3) • Według eksperta w niektórych krajach wnioskowana technologia jest finansowana ze środków publicznych, jednak nie zna on szczegółów. (4) • Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawia skuteczność w leczeniu depresji lekoopornej, dobra tolerancja i bezpieczeństwo oraz łatwość stosowania. (5-6) • Wskazania, w których możliwe jest zastosowanie wnioskowanej interwencji to F32.1 i F32.2, F33.1 i F33.2, poza tym schizofrenia lekooporna, uzależnienia, otępienia (różne protokoły). (7) • Według eksperta 34 800 osób w Polsce choruje na depresję oporną na leczenie. Szacowana populacja pacjentów, która mogłaby skorzystać z ocenianej technologii po objęciu refundacją wynosi 7 000 (ok. 20% wszystkich chorych na depresję lekooporną). (8) • Jedyne bezwzględne przeciwwskazaniem do stosowania rTMS jest obecność metalu w obrębie głowy (z wyłączeniem plomb dentystycznych). Pozostałe przeciwwskazania mają charakter względny. Należą do nich m. in.: padaczka, rozrusznik serca, ciąża, przebyte wstrząsy, utrata przytomności w wywiadzie. (9) • Alternatywnymi oraz najczęściej rekomendowanymi terapiami w Polsce aktualnie są elektrowstrząsy i esketamina. (10) • rTMS jest uznawany za metodę bezpieczną. Jedyne poważnym działaniem niepożądanym, obserwowanym do jest pory, była indukcja pojedynczego napadu drgawek. (11) • Warunki formalne oraz organizacyjne uwzględnione w realizacji przedmiotowego świadczenia są zgodne z KPZ. (12) • Według eksperta szacowany koszt jednego zabiegu rTMS wynosi 400 zł. (13)
<p>dr hab. n. med. Adam Wysokiński</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stanowisko eksperta pozytywne. Rekomendacja finansowania ze środków publicznych w zakresie szpitalnego i ambulatoryjnego. • Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej, jest związane z priorytetem zdrowotnym w dziedzinie chorób psychicznych. (1) • Skutkami następstw choroby mogą być przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji oraz pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. (2) • Ekspert wskazał, że wnioskowana technologia zapobiega przedwczesnemu zgonowi oraz poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. (3) • Procedura finansowana jest w USA z częściową (80%) refundacją z funduszu Medicare, w Wielkiej Brytanii w wybranych (nielicznych) okręgach administracyjnych, w Kanadzie oraz w Holandii. (4) • Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawia jej skuteczność i bezpieczeństwo. TMS jest alternatywą dla zabiegów ECT w leczeniu depresji lekoopornej, ponieważ jest metodą tańszą, nieinwazyjną i lepiej tolerowaną przez pacjentów. Ekspert wskazuje, że w Polsce nie ma powszechnej dostępności do szkoleń z zakresu TMS więc istnieje ryzyko, że część z ośrodków nie będzie przeprowadzać zabiegów TMS pomimo zakupu sprzętu potrzebnego do zorganizowania pracowni TMS. (5-6)

Ekspert	Opinia
	<ul style="list-style-type: none"> • Wskazania, w których możliwe jest zastosowanie wnioskowanej interwencji przy zdecydowanej skuteczności to epizod depresji umiarkowanej/ciężkiej bez objawów psychotycznych/z objawami psychotycznych (F32.1/2/3), zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie – depresji umiarkowanej/ciężkiej bez objawów psychotycznych/z objawami psychotycznych (F33.1/2/3). We wszystkich przypadkach wskazaniem dodatkowym jest oporność na leczenie farmakologiczne i przeciwwskazania do leczenia ECT (lub brak zgody pacjenta na ECT). (7) • Według eksperta 3,8 mln. osób w Polsce choruje na depresję. Szacowana populacja pacjentów, która mogłaby skorzystać z ocenianej technologii po objęciu refundacją wynosi 150 000 (ok. 20% wszystkich chorych z depresją oporną na leczenie). (8) • Przeciwwskazania bezwzględne do zastosowania terapii TMS to aktualne ostre choroby neurologiczne (świeży udar mózgu/uraz czaszkowo-mózgowy), stany bezpośrednio po operacjach neurochirurgicznych, metalowe implanty w obrębie głowy. Natomiast przeciwwskazania względne to niektóre choroby neurologiczne w przeszłości (np. padaczka), metalowe implanty zlokalizowane poza głową, aktywne uzależnienie od substancji psychoaktywnych. (9) • Technologia opcjonalną są elektrowstrząsy oraz leczenie skojarzone, gdzie według opinii eksperta terapia EW jest najskuteczniejsza a leczenie skojarzone najtańsze i najczęściej rekomendowane według zaleceń w Polsce. (10) • Najczęstsze działania niepożądane przy rTMS to ból głowy i dyskomfort w miejscu stymulacji. Rzadziej występuje zmiana fazy z depresji na hipomanię/manię, szumy uszne, omdlenie czy napad padaczkowy. (11) • Warunki formalne oraz organizacyjne uwzględnione w realizacji przedmiotowego świadczenia są zgodne z KPZ. Dodatkowo ekspert wskazuje, że powinny powstać ośrodki w kilku wiodących polskich instytutach naukowych, zajmujących się badaniami nad TMS, w których lekarze mogliby zdobywać kompetencje w zakresie wykonywania zabiegów TMS. (12) • Według eksperta szacowany koszt kompletnego zestawu do zabiegów TMS wynosi 200 000 zł, natomiast koszt samego zabiegu nie został podany. (13)
dr n. med. Anna Poleszczyk	<ul style="list-style-type: none"> • Stanowisko eksperta pozytywne. Rekomendacja finansowania ze środków publicznych w zakresie szpitalnego i ambulatoryjnego. • Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej, jest związane z priorytetem zdrowotnym w dziedzinie chorób psychicznych, leczenia uzależnień, zdrowia w środowisku nauki, pracy i zamieszkania oraz leczenia pacjentów geriatrycznych, niepełnosprawnych oraz niesamodzielnych. (1) • Skutkami następstw choroby mogą być przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji oraz pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. (2) • Wskazano, że wnioskowana technologia ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia lub do pełnego wyzdrowienia oraz zapobiega przedwczesnemu zgonowi. (3) • Według eksperta wnioskowana technologia jest finansowana w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii, Wielkiej Brytanii, Francji, Niemczech i Serbii. (4) • Finansowanie wnioskowanej technologii dla osób z depresją lekooporną stworzy niepowtarzalną szansę na skorzystanie z dobrze tolerowanej i skutecznej metody, która u przynajmniej połowy tych osób przyniesie poprawę i ich powrót do życia społecznego i zawodowego. (5-6) • Wskazania, w których możliwe jest zastosowanie wnioskowanej interwencji to epizod depresyjny – pierwszy lub w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej, epizod depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, zespół stresu pourazowego, w chorobie Alzheimera o łagodnym nasileniu, halucynacje słuchowe w schizofrenii, objawy negatywne schizofrenii, uzależnienie od nikotyny, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne. (7) • Ekspert wskazuje, że nie zna aktualnych wskaźników chorobowości i zapadalności na depresję w Polsce. Wartości podawane w rozmaitych źródłach się różnią. Dodatkowo populacja osób z rozpoznaniem depresji jest niejednorodna. Trzeba przyjąć, że u około 30% chorych spotkamy się z lekoopornością. Przeciwwskazania do zastosowania rTMS są stosunkowo nieliczne. Trudno więc oszacować jaki odsetek tych osób ostatecznie zakwalifikowałby się do tej terapii. (8) • Bezwzględными przeciwwskazaniami do stosowania rTMS jest padaczka w wywiadzie, elementy ferromagnetyczne w obrębie głowy, ogniskowe zmiany w mózgu, obecność implantów ślimakowych, klipsów naczyniowych, ciąża, depresja z objawami psychotycznymi. Natomiast przeciwwskazania względne to obecność rozrusznika serca, głęboka stymulacja mózgu, stymulacja nerwu błędnego, stymulacja nadtwardówkowa, pompa insulinowa, przyjmowanie leków obniżających próg drgawkowy, nieprzespana noc, spożycie alkoholu, napady drgawkowe u krewnego pierwszego stopnia. (9) • Zdaniem eksperta brak jest alternatywnej technologii, do tej aktualnie podlegającej ocenie. rTMS znajduje się w algorytmie leczenia depresji lekoopornej pomiędzy postępowaniem farmakologicznym i zabiegami elektrowstrząsowymi. (10) • Metoda jest w większości przypadków bardzo dobrze tolerowana. Działania niepożądane są takie same dla obu protokołów. Najczęściej odnotowuje się dyskomfort/ból w miejscu stymulacji, przemijający ból głowy, następnie bardzo rzadko omdlenie na tle emocjonalnym. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest wystąpienie napadu padaczkowego (staranna kwalifikacja pacjentów pozwala uniknąć tego działania niepożądanego). (11) • Warunki formalne oraz organizacyjne uwzględnione w realizacji przedmiotowego świadczenia są zgodne z KPZ. Zdaniem eksperta ważnym aspektem jest wykonanie tomografii komputerowej głowy (badanie łatwo dostępne, stosunkowo tanie, pozwala na wykluczenie obecności zmian ogniskowych w mózgu mogących podwyższać ryzyko wystąpienia napadu padaczkowego w trakcie procedury TMS) i EEG (wykluczenie zmian napadawczych). (12)

Ekspert	Opinia
	<ul style="list-style-type: none"> Ekspertowi trudno jest oszacować koszt zabiegu, ponieważ wykonywał je tylko w kontekście badań naukowych. Osobnej wyceny wymaga procedura kwalifikacji pacjenta, potem jedna sesja na pięć (kiedy wyznaczane są parametry stymulacji), a następnie rutynowo wykonywane zabiegi. (13) <p><u>Uzupełnienie opinii o protokół „Dash”:</u> Nie stwierdzono różnic w zakresie reakcji na leczenie i remisji w grupie pacjentów otrzymujących terapię rTMS zgodnie z protokołem „standardowym” i „Dash”. Można zatem uznać, że trzeci proponowany protokół może być wdrożony w warunkach klinicznych. Koszt zabiegu rTMS protokołem „Dash” został wyceniony na ok. 300 zł, przy czym ekspert wskazuje na potrzebę osobnej wyceny procedury kwalifikacji do zabiegu na początku terapii oraz dodatkowych badań.</p>
<p>prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Kucia</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stanowisko eksperta pozytywne. Rekomendacja finansowania ze środków publicznych w zakresie szpitalnego i ambulatoryjnego. Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej, jest związane z priorytetem zdrowotnym w dziedzinie chorób psychicznych. (1) Skutkami następstw choroby mogą być przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji oraz pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. (2) Wskazano, że wnioskowana technologia ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia lub do pełnego wyzdrowienia oraz zapobiega przedwczesnemu zgonowi. (3) Według eksperta procedura finansowana jest w Niemczech, Szwecji, Australii oraz w Stanach Zjednoczonych. (4) Zaburzenia psychiczne prowadzą do zmniejszenia wydajności pracy oraz wzrostu kosztów opieki zdrowotnej i społecznej, przez co zamiast finansowania ze środków publicznych przezczaszkowej stymulacji magnetycznej o dobrze ugruntowanej skuteczności przeciwdepresyjnej należy uznać za priorytetowy. (5-6) Wskazania, w których możliwe jest zastosowanie wnioskowanej interwencji przy zdecydowanej skuteczności ekspert podzielił na dwie dziedziny. Psychiatria: epizody depresyjne zarówno pierwszorazowe, jak i w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej o każdym stopniu nasilenia również ze stwierdzoną opornością na leczenie, depresja poudarowa, depresja w ciąży i połogu depresja w chorobie Parkinsona, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, Choroba Alzheimera, PTSD, Zaburzenia lękowe uogólnione, uzależnienia, w tym od alkoholu czy tytoniu. Neurologia: zaburzenia ruchowe, jak zespół Touretta, choroba Parkinsona, drżenie samoistne, ogniskowa padaczka, mioklonia korowa, spastyczność, przewlekłe dolegliwości bólowe i szумы uszne. (7) Według eksperta 1,5 mln. osób w Polsce choruje na depresję. Szacowana populacja pacjentów, która mogłaby skorzystać z ocenianej technologii po objęciu refundacją wynosi 50 000 (ok. 10% wszystkich chorych z depresją oporną na leczenie). (8) Jedynym przeciwskazaniem bezwzględny do terapii TMS to obecność ferromagnetycznego ciała metalicznego w obrębie głowy i szyi (w tym implant ślimakowy), który mógłby oddziaływać z indukowanym polem magnetycznym. Jako przeciwskazanie względne należy wskazać stany zwiększające ryzyko indukcji drgawek. Obejmują one padaczkę lub inne formy aktywnej choroby mózgu (niedawny incydent naczyniowy mózgu lub stan chorobowy, który znacznie zwiększa pobudliwość korową). Odstawienie alkoholu, narkotyków lub odstawienie benzodiazepin, może znacznie zwiększyć ryzyko napadów. (9) Technologią opcjonalną są elektrowstrząsy oraz leczenie stymulacją nerwu błędnego, gdzie według opinii eksperta terapia EW jest najskuteczniejsza. Rekomendowane technologie według zaleceń w Polsce to stymulacja nerwu błędnego. (10) Leczenie z wykorzystaniem jest zasadniczo bardzo dobrze tolerowane. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są bóle głowy, ból lub dyskomfort w obrębie skóry głowy, problemy żołądkowo-jelitowe, problemy z oczami, drżenie mięśni, zawroty głowy, bezsenność, szумы uszne czy zmiana fazy na maniackalną. (11) Warunki formalne oraz organizacyjne uwzględnione w realizacji przedmiotowego świadczenia są zgodne z KPZ. Dodatkowo ekspert wskazuje, że personel powinien przejść szkolenie zwieńczone certyfkatem. (12) Według eksperta szacowany koszt zabiegu rTMS wynosi 280 zł, natomiast koszt zabiegu iTBS 200 zł. (13) <p><u>Uzupełnienie opinii o protokół „Dash”:</u> W ocenie eksperta, protokół z wykorzystaniem 10 Hz rTMS w okolicy L-DLPFC powinien być finansowany ze środków publicznych. Szacowany koszt zabiegu to 260 zł</p>
<p>dr Wojciech Korzeniowski Kierownik Pracowni Neurostymulacji TMS Szpital Kliniczny im. dr. J. Babińskiego w Krakowie</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stanowisko eksperta pozytywne. Rekomendacja finansowania ze środków publicznych w zakresie szpitalnego i ambulatoryjnego. Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej, jest związane z priorytetem zdrowotnym w dziedzinie chorób psychicznych. (1) Skutkami następstw choroby mogą być przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji oraz pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. (2) Wskazano, że wnioskowana technologia ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia lub do pełnego wyzdrowienia, poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość oraz zapobiega przedwczesnemu zgonowi. (3) Według eksperta procedura finansowana jest w USA, Wielkiej Brytanii, Holandii, Danii i Szwecji, Niemczech, Finlandii i Serbii. (4)

Ekspert	Opinia
	<ul style="list-style-type: none"> • Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawia jej nieinwazyjność i stosunkowo mała ilość działań niepożądanych przy znaczącej skuteczności. Finansowanie tej metody ze środków publicznych zmniejsza ryzyko korzystania przez pacjentów z nieprofesjonalnej, nieograniczonej żadnymi wytycznymi, prywatnie prowadzonej terapii rTMS. Dzieje się tak w związku z rosnącym popytem na tego rodzaju leczenie i brakiem jego dostępności w sektorze publicznym, gdzie byłoby prowadzone wg wypracowanych zaleceń/rekomendacji i tym samym gwarantowało bezpieczeństwo jego stosowania. (5-6) • Wskazania, w których możliwe jest zastosowanie wnioskowanej interwencji przy zdecydowanej skuteczności to epizod depresji umiarkowany/ciężki bez objawów psychotycznych oporny na leczenie (lekooporny) lub zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresyjny umiarkowany/ciężki bez objawów psychotycznych oporny na leczenie. (7) • Według eksperta 1,5 mln. osób w Polsce choruje na depresję. Szacowana populacja pacjentów, która mogłaby skorzystać z ocenianej technologii po objęciu refundacją wynosi ok. 100-120 tys. (ok. 60-80% wszystkich chorych z depresją oporną na leczenie). (8) • Przeciwwskazaniami bezwzględny do terapii TMS są obecne ferromagnetyczne lub magnetyczne obiekty w obrębie głowy i szyi, obecny stymulator do głębokiej stymulacji mózgu lub implant ślimakowy. Natomiast przeciwwskazania względne to obecność stymulatora serca, napady drgawkowe lub padaczka w wywiadzie, również rodzinnym, leki obniżające próg drgawkowy, przebyty uraz głowy lub udar mózgu z konsekwencjami neurologicznymi, inne czynniki mogące obniżyć próg drgawkowy oraz ciąża (w ostatnim czasie przybywa jednak doniesień wskazujących na prawdopodobny bezpieczny profil dla ciężarnej i płodu). (9) • Alternatywnymi technologiami są elektrowstrząsy, esketamina, stymulacja nerwu błędnego, głęboka stymulacja mózgu oraz psychoterapia, przy czym ekspert wskazuje, że nie ma wystarczającej wiedzy epidemiologicznej i statystycznej aby podjąć się oszacowania populacji dla poszczególnych technologii. (10) • Działaniami niepożądanymi wnioskowanej technologii są indukcja napadu padaczkowego, omdlenia, zaburzenia słuchu, powikłania psychiatryczne. Ekspert powołując się na praktyczne doświadczenie w stosowaniu rTMS wskazuje również, że często pojawiającym się działaniem niepożądanym jest ból w trakcie stymulacji w okolicy stymulowanej oraz ból głowy występujący po zabiegu. Oba działania niepożądane ustępują samoczynnie i nie mają charakteru przewlekłego ani nie powodują przerwania terapii. (11) • Warunki formalne oraz organizacyjne uwzględnione w realizacji przedmiotowego świadczenia są zgodne z KPZ. Dodatkowo ekspert wskazuje, że warto pamiętać o opiece medycznej nad pacjentami w trakcie prowadzonych zabiegów – dostęp do interwencji pielęgniarki i lekarza w razie wykonywania zabiegów przez technika już po kwalifikacji i braku obecności lekarza w pracowni na stałe. (12) • Według eksperta szacowany koszt zabiegu rTMS wynosi 350 zł, natomiast koszt zabiegu iTBS 250 zł. (13) <p><u>Uzupełnienie opinii o protokół „Dash”:</u> Ekspert, powołując się na własną praktykę kliniczną uważa za całkowicie zasadne finansowanie protokołu rTMS typu „dash”, ponieważ skuteczność jest porównywalna do rTMS standardowego a czas samego zabiegu znacznie skrócony. Ma to wpływ nie tylko na spadek kosztów, ale przede wszystkim na skrócony czas dyskomfortu pacjenta podczas zabiegu. Koszt zabiegu protokołem typu „dash” został oszacowany na 250-300 zł.</p>

* numery w nawiasach odnoszą się do poszczególnych pytań z formularza

Wykaz skrótów:

CUN – centralny układ nerwowy, DLPFC - grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. *dorsolateral prefrontal cortex*), ECT/EW – elektrowstrząsy, EEG – elektroencefalografia, HF – wysoka częstotliwość (ang. *high frequency*), ICD-10 – międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), iTBS – przerywana przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *intermittent theta burst stimulation*), KPZ – Karta Problemu Zdrowotnego, PTSD – zespół stresu pourazowego (ang. *post-traumatic stress disorder*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*), TMS – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *transcranial magnetic stimulation*).

10.2. Zgłoszenia działań niepożądanych – Kanada

Tabela 58. Zgłoszenia działań niepożądanych MagPro Magnetic Stimulator System– Kanada

Incident ID	Devices	Device Type	Company Name	Hazard Severity	Description	Code Type	Receipt Date
50477	MAGPRO X100 MAGNETIC STIMULATOR SYSTEM - MAIN UNIT	UNIT, MAGNETIC, THERAPEUTIC	MEDTRONIC CANADA ULC TONICA ELEKTRONIK A/S	MINIMAL/NO ADVERSE HEALTH CONSEQUENCES	Not Specified	Health Effect Medical Device Problem	2009-01-13
29782	MAGPRO X100 MAGNETIC STIMULATOR SYSTEM - COILS	UNIT, MAGNETIC, THERAPEUTIC	MEDTRONIC A/S MEDTRONIC CANADA ULC	POTENTIAL FOR DEATH/INJURY	Not Specified	Health Effect Medical Device Problem	2005-06-06
28459	MAGPRO R30 MAGNETIC STIMULATOR - COILS MAGPRO X100 MAGNETIC STIMULATOR SYSTEM - COILS	STIMULATOR, CRANIAL, MAGNETIC PULSE (FOR BRAIN MAPPING ANDFUNCTION STUDIES,UNIT, MAGNETIC, THERAPEUTIC	MEDTRONIC A/S MEDTRONIC CANADA ULC	POTENTIAL FOR DEATH/INJURY	Pending Assessment	Health Effect Medical Device Problem	2005-06-06

10.3. Analiza kliniczna

10.3.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 59. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Data ostatniego wyszukiwania: 27.10.2022 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1	rTMS[MeSH Terms]	14 166
2	rTMS[Title/Abstract]	5 661
3	"repetitive transcranial magnetic stimulation"[Title/Abstract]	5 628
4	iTBS[Title/Abstract]	651
5	"intermittent theta burst stimulation"[Title/Abstract]	485
6	(((((rTMS[MeSH Terms]) OR (rTMS[Title/Abstract])) OR ("repetitive transcranial magnetic stimulation"[Title/Abstract])) OR (iTBS[Title/Abstract])) OR ("theta burst stimulation"[Title/Abstract]))	16 390
7	resist*[Title/Abstract]	1 221 196
8	refractory[Title/Abstract]	148 324
9	(resist*[Title/Abstract]) OR (refractory[Title/Abstract])	1 352 538
10	treatment[Title/Abstract]	4 977 774
11	depress*[Title/Abstract]	538 185
12	(((((resist*[Title/Abstract]) OR (refractory[Title/Abstract])) AND (treatment[Title/Abstract])) AND (depress*[Title/Abstract]))	11 327
13	TRD[Title/Abstract]	2 159
14	(((((resist*[Title/Abstract]) OR (refractory[Title/Abstract])) AND (treatment[Title/Abstract])) AND (depress*[Title/Abstract])) OR (TRD[Title/Abstract]))	12 224
15	review*[Title/Abstract]	2 586 982
16	systematic*[Title/Abstract]	624 464
17	(review*[Title/Abstract]) AND (systematic*[Title/Abstract])	324 060
18	"Systematic Review" [Publication Type]	207 239
19	study*[Title/Abstract]	9 389 131
20	trial*[Title/Abstract]	1 247,847
21	experiment*[Title/Abstract]	2 440 143
22	((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract])) OR (experiment*[Title/Abstract])	11 510 145
23	random*[Title/Abstract]	1 355 630
24	blind*[Title/Abstract]	336 649
25	mask*[Title/Abstract]	95 649
26	((random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])	1 588 324
27	(((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract])) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND ((random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract]))	1 227 467
28	"Randomized Controlled Trial"[Publication Type]	578 364
29	RCT[Title/Abstract]	31 512
30	(((((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Systematic Review"[Publication Type])) OR (((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract])) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])))) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type])) OR (RCT[Title/Abstract]))	1 621 001
31	(((((rTMS[MeSH Terms]) OR (rTMS[Title/Abstract])) OR ("repetitive transcranial magnetic stimulation"[Title/Abstract]) OR (iTBS[Title/Abstract]) OR ("intermittent theta burst stimulation"[Title/Abstract])) AND (((resist*[Title/Abstract]) OR (refractory[Title/Abstract])) AND (treatment[Title/Abstract])) AND (depress*[Title/Abstract])) OR (TRD[Title/Abstract])) AND (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Systematic Review"[Publication Type])) OR (((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract])) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])))) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type])) OR (RCT[Title/Abstract]))	296
32	(((((rTMS[MeSH Terms]) OR (rTMS[Title/Abstract])) OR ("repetitive transcranial magnetic stimulation"[Title/Abstract]) OR (iTBS[Title/Abstract]) OR ("theta burst stimulation"[Title/Abstract])) AND (((resist*[Title/Abstract]) OR (refractory[Title/Abstract])) AND (treatment[Title/Abstract])) AND (depress*[Title/Abstract])) OR (TRD[Title/Abstract])) AND (((review*[Title/Abstract]) AND	291

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
	(systematic*[Title/Abstract]) OR ("Systematic Review" [Publication Type]) OR (((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract]) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])))) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR (RCT[Title/Abstract]) OR (CCT[Title/Abstract])) Filters: English, Polish	

Tabela 60. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid). Data ostatniego wyszukiwania: 27.10.2022 r.

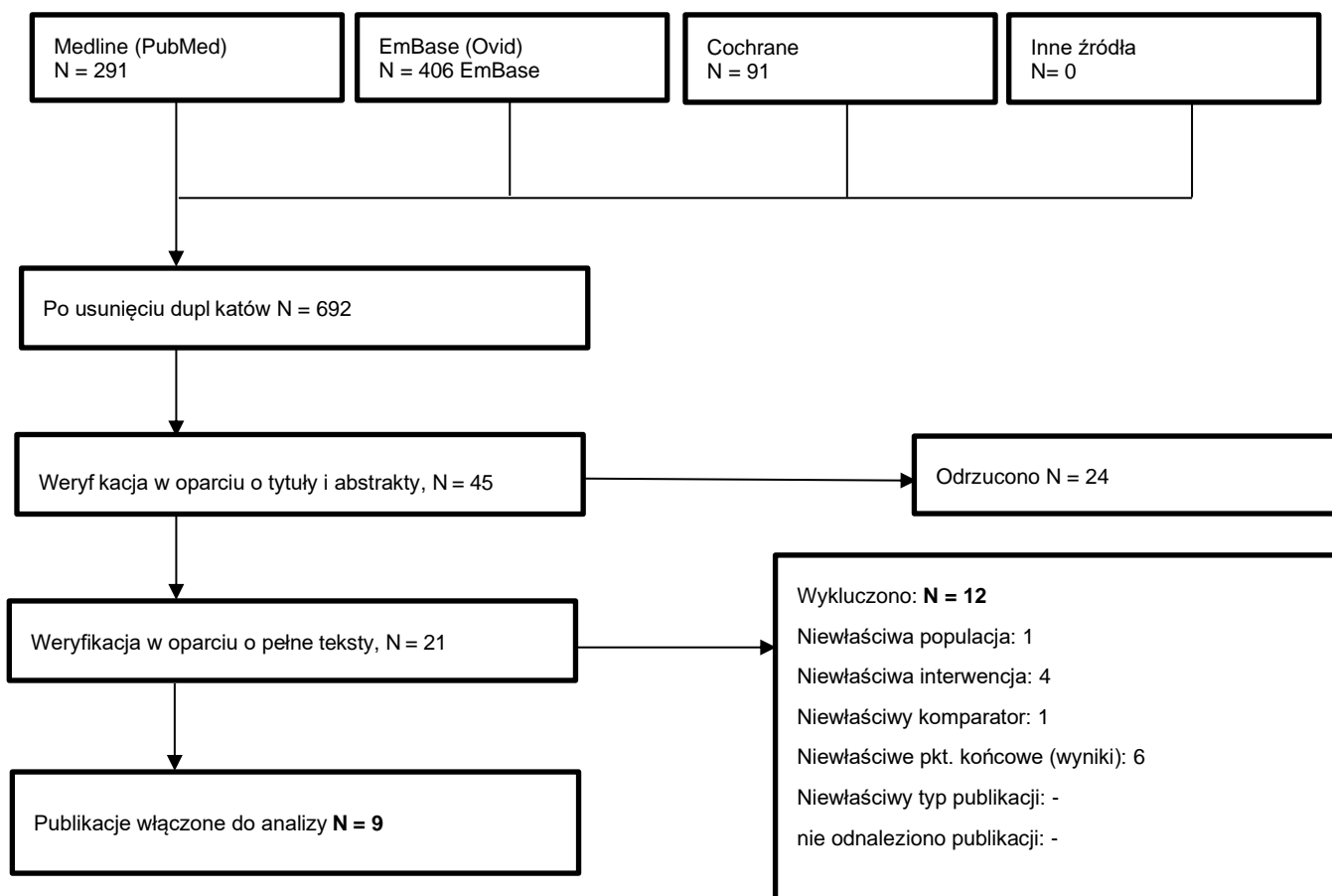
Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1	"repetitive transcranial magnetic stimulation".ab,kw,ti.	8 063
2	rTMS.ab,kw,ti.	8 865
3	iTBS.ab,kw,ti.	1 113
4	"intermittent theta burst stimulation".ab,kw,ti.	734
5	1 or 2 or 3 or 4	10 808
6	"resist*".ab,kw,ti.	1 497 115
7	refractory.ab,kw,ti.	246 460
8	6 or 7	1 713 840
9	treatment.ab,kw,ti.	6 815 824
10	"depress*".ab,kw,ti.	715 665
11	8 and 9 and 10	17 580
12	TRD.ab,kw,ti.	3 333
13	11 or 12	18 826
14	"systematic*".ab,kw,ti.	756 055
15	"review*".ab,kw,ti.	3 284 274
16	14 and 15	397 929
17	"study*".ab,kw,ti.	12 150 925
18	"trial*".ab,kw,ti.	1 756 980
19	"experiment*".ab,kw,ti.	2 556 082
20	17 or 18 or 19	14 515 643
21	"random*".ab,kw,ti.	1 844 202
22	"blind*".ab,kw,ti.	479 779
23	"mask*".ab,kw,ti.	117 326
24	21 or 22 or 23	2 155 469
25	20 and 24	1 708 754
26	RCT.ab,kw,ti.	50 728
27	16 or 25 or 26	1998377
28	5 and 13 and 27	416
29	(english or polish).lg.	33 664 886
30	28 and 29	406

Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Data ostatniego wyszukiwania: 27.10.2022 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
#1	("repetitive transcranial magnetic stimulation"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 389
#2	(rTMS):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 755
#3	("intermittent theta burst stimulation"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	387
#4	(iTBS):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	624
#5	#1 or #2 or #3 or #4	4 659
#6	("resist*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85 227

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
#7	(refractory):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20 799
#8	#6 or #7	102 235
#9	(treatment):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	870 296
#10	(depress*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	100 204
#11	(TRD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	657
#12	#8 and #9 and #10	4 251
#13	#11 or #12	4 347
#14	(review*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	89 585
#15	(systematic*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27 640
#16	#14 and #15	14 910
#17	(study*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 289 157
#18	(trial*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 003 880
#19	(experiment*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	146 120
#20	#17 or #18 or #19	1 539 192
#21	(mask*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25 617
#22	(blind*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	420 430
#23	(random*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 167 907
#24	#21 or #22 or #23	1 244 926
#25	#20 and # 24	281 292
#26	(RCT):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34 563
#27	#16 or #25 or #26	316 818
#28	#5 and #13 and #27	91

10.3.2. Diagram selekcji badań



10.3.3. Publikacje wykluczone

Tabela 62. Wykluczone badania.

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
1	Zhang 2015	Niewłaściwa interwencja
2	Senova 2019	Niewłaściwa populacja
3	Chen 2013	Niewłaściwa interwencja
4	Kedzior 2014	Niewłaściwe pkt. końcowe (wyniki) - brak odrębnych wyników dla depresji jednobiegunowej lekoopornej
5	Liu 2014	Niewłaściwa interwencja
6	Leggett 2015	Niewłaściwe pkt. końcowe (wyniki) - Wspólne wyniki dla wszystkich parametrów rTMS
7	Gonsalves 2022	Niewłaściwe pkt. końcowe (wyniki) - surogatowe punkty końcowe
8	Serafini 2015	Niewłaściwe pkt. końcowe (wyniki) – brak wyników
9	Voigt 2021	Niewłaściwa interwencja
10	Sehatazadeh 2019	Niewłaściwe pkt. końcowe (wyniki)
11	Blumberger 2021	Niewłaściwy komparator
12	Lisanby 2009	Niewłaściwe pkt. końcowe (wyniki)

10.3.4. Szczegółowa ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane

Tabela 63. Kwestionariusze oceny badań w skali Cochrane

O'Reardon 2007					
Aim assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)					
Experimental	rTMS 37,5 min	Comparator	Terapia pozorowana	Source	Journal article(s)
Domain	Signalling question			Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	
	Risk of bias judgement			Some concerns	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			N	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			N	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			NA	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			NI	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			PN	
	Risk of bias judgement			Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			N	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			N	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			PY	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			PY	
	Risk of bias judgement			High	

Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PN	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement		Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	
	5.2 .. multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 .. multiple eligible analyses of the data?	PN	
Risk of bias judgement		Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	
George 2010			
Aim assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)			
Experimental	rTMS	Comparator	Terapia pozorowana
		Source	Journal article(s)
Domain	Signalling question		Response
			Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
	Risk of bias judgement		Low
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	

	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	N	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PY	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	
	5.2 .. multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 .. multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	
Blumberger 2018			

Aim assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)					
Experimental	iTBS	Comparator	rTMS 37,5min	Source	Journal article(s)
Domain	Signalling question			Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			PY	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	
	Risk of bias judgement			Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			N	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			NI	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			PN	
	Risk of bias judgement			Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			N	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			N	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NI	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NI	
	Risk of bias judgement			High	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			N	

	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	
	5.2 .. multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NI	
	5.3 .. multiple eligible analyses of the data?	NI	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	
Fitzgerald 2020			
Aim assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)			
Experimental	iTBS	Comparator	standardowa rTMS
		Source	Journal article(s)
Domain	Signalling question		Response
			Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	N	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	

	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI			
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN			
	Risk of bias judgement	Some concerns			
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y			
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA			
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA			
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA			
	Risk of bias judgement	Low			
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N			
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N			
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N			
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA			
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA			
	Risk of bias judgement	Low			
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y			
	5.2 .. multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NI			
	5.3 .. multiple eligible analyses of the data?	NI			
	Risk of bias judgement	Some concerns			
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns			
Croarkin 2021					
Aim assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)					
Experimental	Standardowa rTMS	Comparator	Terapia pozorowana	Source	Journal article(s)

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NI	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	

	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA	
	Risk of bias judgement		Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		PY	
	5.2 .. multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		NI	
	5.3 .. multiple eligible analyses of the data?		NI	
	Risk of bias judgement		Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement		High	
Kito 2019				
Aim assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)				
Experimental	rTMS 18,75min	Comparator	Standardowa rTMS	Source Journal article(s)
Domain	Signalling question		Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		PY	
	Risk of bias judgement		High	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		PN	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		NI	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		N	

	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PY	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	
	5.2 .. multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NI	
	5.3 .. multiple eligible analyses of the data?	NI	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

10.3.5. Ocena badań wtórnych w skali AMSTAR2

Tabela 64. Ocena wiarygodności metodologicznej przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	HQO 2016	Majumder 2021	Vogel 2022
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe.	TAK/ NIE	TAK	TAK	TAK

PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	HQO 2016	Majumder 2021	Vogel 2022
	<p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji 				
<p>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK/Częściowo TAK/ NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
<p>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK/ NIE	TAK	TAK	NIE
<p>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, 	TAK/Częściowo TAK/ NIE	TAK	TAK	Częściowo TAK

PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	HQO 2016	Majumder 2021	Vogel 2022
	<p>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -przeszukano referencje/b bliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu 				
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (≥80%); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka. 	TAK/ NIE	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrakowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (≥80%); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków. 	TAK/ NIE	TAK	TAK	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u>	TAK/Częściowo TAK/ NIE	NIE	NIE	NIE

PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	HQO 2016	Majumder 2021	Vogel 2022
<p>badan wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</p>	<p>- przedstawiono liste wszystkich potencjalnie kwalifikujacych sie do przegladu badan, ktore na podstawie analizy pelnych tekstow zostaly wykluczone z przegladu. <u>TAK, jezli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia kazdego badania potencjalnie kwalifikujacego sie do przegladu.</p>				
<p>8. Czy przedstawiono wystarczajaco dokladna charakterystyce badan wlaczonych do przegladu?</p>	<p><u>Czesciowo TAK, jezli (wszystkie ponizsze):</u> - opisano populacje, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty koncowe, - opisano projekt badania. <u>TAK, jezli dodatkowo (wszystkie ponizsze):</u> - szczegolowo opisano populacje, - szczegolowo opisano interwencje (uwzgledniajac w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegolowo opisano komparator (uwzgledniajac w uzasadnionych przypadkach dawki) - opisano zalozenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. study's setting), - okreslono ramy czasowe okresu obserwacji.</p>	TAK/Czesciowo TAK/NIE	TAK	TAK	Czesciowo TAK
<p>9. Czy zastosowano odpowiednie narzedzia do oceny ryzyka bledu systematycznego (ang. risk of bias, RoB) dla poszczegolnych badan wlaczonych do przegladu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badan RCT:</u> Dla „czesciowego TAK” RoB powinno byc ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. unconcealed allocation) ORAZ - braku zaslepienia pacjentow oraz osob oceniajacych wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktow koncowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</p>	TAK/Czesciowo TAK/ NIE Uwzgledniono jedynie badania nie-RCT	Czesciowo TAK	NIE	NIE

PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	HQO 2016	Majumder 2021	Vogel 2022
	<p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 				
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błęd systematycznego doboru próby (ang. selection bias). <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności - ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego 	<p>TAK/Częściowo TAK/NIE</p> <p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>	-	NIE	NIE
<p>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <p>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”</p>	TAK/ NIE	NIE	NIE	NIE
<p>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u> Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną 	<p>TAK/NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

PYTANIE		WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	HQO 2016	Majumder 2021	Vogel 2022
		do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.				
		<u>Dla badań nie-RCT:</u> Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK/ NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Uwzględniono jedynie badania RCT	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?		<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK/ NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia		<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o	TAK/NIE	TAK	TAK	NIE

PYTANIE		WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	HQO 2016	Majumder 2021	Vogel 2022
wyników przeglądu? [Kluczowa domena]		niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu				
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?		<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK/NIE	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. publication bias) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]		<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK/NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?		<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK/NIE	NIE?	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

PYTANIE		WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	HQO 2016	Majumder 2021	Vogel 2022
		<p>w domenie uznanej za niekluczową*; przeгляд systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przeгляд systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej;</p>				

10.3.6. Tabele ekstrakcji badań RCT

Fitzgerald 2020					
A pilot investigation of an intensive theta burst stimulation protocol for patients with treatment resistant depression (Brain Stimul., 02/03 2020); ACTRN12616000443493					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>RCT (randomizacja 1:1), pojedynczo zaślepione (zaślepienie osoby raportującej wyniki)</p> <p>Kraj: Australia</p> <p>Follow-up: 4 tygodnie</p>	<p>N=74</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Diagnoza dużej depresji lub choroba dwubiegunowa (epizod depresji); potwierdzona z wykorzystaniem MINI – Pacjenci ambulatoryjni – Wiek 18-70 lat – Umiarkowana lub ciężka depresja (MADRS >19) – Depresja oporna na leczenie (stopień II wg klasyfikacji Thase i Rush– brak odpowiedzi na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne stosowane w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Przeciwwskazania do TMS (m.in. obecność metalowym implantów w ciele) – Rozpoczęcie, w ciągu poprzednich 4 tyg., leczenia nowym lekiem przeciwdepresyjnym (lub zmieniona dawka leku) – Inne zaburzenia psychicznego osi I (zgodnie z DSM-V) za wyjątkiem zaburzeń lękowych – Nadużywanie substancji lub uzależnienie w ciągu ostatnich 6 miesięcy – Ciąża – Udar, choroba neurodegeneracyjna lub inna poważna choroba neurologiczna w wywiadzie 	<p>Ni=36</p> <p>iTBS</p> <p>120% RMT, salwy tripletów o częstotliwości 50 Hz powtarzane z częstotliwością 5 Hz, 2 s on, 8 s off, 600 bodźców/sesja)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tydzień 1: 3 sesje dziennie przez 3 dni • Tydzień 2: 3 sesje dziennie przez 2 dni • Tydzień 3: 3 sesje dziennie przez 1 dzień • Tydzień 4: 3 sesje dziennie przez 1 dzień <p>Pomiędzy sesjami 15-min. przerwa</p>	<p>Nk=38</p> <p>rTMS</p> <p>w okolicy L- DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10 Hz, 4,2 s on, 25 s off; 3150 pulsów/sesja)</p> <p>5 sesji w tygodniu, przez 4 tygodnie (łączenie 20 sesji)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Niska liczebność próby – Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu trwania choroby i czasu trwania obecnego epizodu choroby – Brak informacji odnośnie stosowanej farmakoterapii 	
	Wiek [lata], średnia (SD)		44 (12,2)		44,7 (12,2)
	Płeć (mężczyźni/kobiety), n		17/19		21/17
	Diagnoza, n	MDD – pojedynczy epizod	22		17
		MDD – nawrót	14		21
		PTSD	3		6
		OCD	3		2
	Czas trwania choroby [lata]		14,6 (10,1)		19,5 (12,6)
	Liczba epizodów depresji, średnia (SD)		4,9 (11,4)		4 (5)
	Czas trwania obecnego epizodu depresji [lata], średnia (SD)		8,4 (9,4)		10,8 (12,6)
		Brak informacji na temat stosowanej farmakoterapii			

Fitzgerald 2020						
	Liczba przebytych prób leczenia, średnia (SD)		8,9 (17,6)	7,9 (17,1)		
	Wcześniejsza terapia elektrowstrząsowa (TAK/NIE), n/n		3/33	4/34		
	Terapia elektrowstrząsowa w obecnym epizodzie choroby (TAK/NIE), n/n		5/53	6/51		
	Nasilenie depresji według skal [liczba punktów], średnia (SD)	MADRS	33,6 (5,2)	31,9 (6,7)		
		QIDS	17,0 (5,2)	17,0 (4,6)		
		CSSR	1,8 (1,5)	1,4 (1,3)		
	EuroQol Index		0,41 (0,27)	0,48 (0,21)		
Wyniki						
Punkt końcowy			iTBS	rTMS	Istotność statystyczna różnic	
zdarzenie		Okres obserwacji (tygodnie)			Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny (95% CI)
Remisja depresji*, n/N (%)		4	3 / 36 (8,3)	5 / 38 (13,2)	^RR= 0,63 (0,16; 2,46)	-
		8	3 / 36 (8,3)	5 / 38 (13,2)	^RR= 0,63 (0,16; 2,46)	-
Odpowiedź na leczenie (≤50% punktów względem wartości wyjściowej, n/N (%))		4	7 / 36 (27,8)	11 / 38 (28,9)	^RR= 0,67 (0,29; 1,54)	-
		8	10 / 36 (27,7)	10 / 38 (26,3)	^RR= 1,06 (0,5; 2,23)	-
Zmiana nasilenia objawów depresji względem stanu wyjściowego [zmiana wartości punktowej w skalach, średnia (SD)]	QIDS-SR	4	17,0 (5,2) → 11,4 (4,9)	16,9 (4,6) → 10,0 (6,5)	Brak IS różnic	-
	MADRS		33,6 (5,2) → 25,3 (10,6)	31,9 (6,7) → 22,8 (10,0)		-
Zmiana nasilenia objawów depresji względem stanu wyjściowego [zmiana wartości punktowej w skalach, średnia (SD)]	QIDS-SR	8	17,0 (5,2) → 9,7(3,7)	16,9 (4,6) → 9,7 (7,2)		-
	MADRS		33,6 (5,2) → 25,8 (11,0)	31,9 (6,7) → 21,6 (12,6)		-
Ciężkie zdarzenia niepożądane		8	0	0	nd	-
Wnioski Autorów: Intensively applied TBS appears to have similar efficacy to standard rTMS when these were applied as delivered in this study but does not produce more rapid clinical benefits. The overall response rates in both groups in this study were limited, most likely by the total doses provided in both study arms.						

SD (ang. standard deviation) – odchylenie standardowe; MINI (ang. Mini International Neuropsychiatric Interview); MDD (ang. major disease disorder); PTSD (ang. Post Traumatic Stress Disorder); OCD (ang. Obsessive compulsive disorder); MADRS (ang. Montgomery Asberg Depression Rating Scale); QIDS (ang. Quick Inventory of Depressive Symptoms - subject rated); CSSR (ang. Columbia Suicide Severity Rating Scale); CGI (ang. Clinical Global Impression Severity Scale, EuroQoL (ang. The EuroQOL EQ-5D Quality of Life Questionnaire); nd – nie dotyczy

*zdefiniowana jako uzyskanie wyniku <10 pkt w skali MADRS

^ Obliczenia własne Agencji (RR – risk ratio, NNT – number needed to treat)

Kito 2019				
Effectiveness of high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial of 37.5-minute vs 18.75-minute protocol (Neuropsychopharmacol Rep., 09.2019); UMIN000032312				
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
RCT, brak zaślepienia Kraj: Japonia Czas trwania badania: 6 tyg.	N=30 <u>Kryteria włączenia:</u> – Diagnoza dużej depresji wg DSM-5 lub z epizodem depresyjnym w chorobie afektywnej dwubiegunowej – Wiek 25 – 75 lat – QIDS ≥11 – Nieskuteczność leczenia w bieżącym epizodzie <u>Kryteria wykluczenia:</u> – Cechy psychotyczne w bieżącym epizodzie – Schizofrenia lub zaburzenie schizoafektywne – Nadużywanie substancji lub uzależnienie – Depresja spowodowana lekiem lub substancją – Ciężkie zaburzenia neurologiczne – Padaczka u pacjenta lub w rodzinie – Aktywne myśli samobójcze – Obecność materiału ferromagnetycznego w górnej okolicy ciała – Ciąża – Brak zmiany w ustalonym schemacie leczenia ≥4 tyg.	Ni=15 rTMS 120% RMT; częstotliwość 10 Hz; 4 s on, 26 s off; 3000 pulsów/sesja; czas całkowity sesji: <u>37,5 min</u> , L-DLPFC (sesja pn-pt przez 4-6 tyg.)	Nk=15 rTMS 120% RMT; częstotliwość 10 Hz; 4 s on, 11 s off; 3000 pulsów/sesja; czas całkowity sesji: <u>18,75 min</u> , L-DLPFC (sesja pn-pt przez 4-6 tyg.)	– Niska liczebność próby – Brak informacji na temat stosowanej farmakoterapii
	Wiek [lata], średnia (SD)	49,6 (7,5)	42,9 (9,1)	
	Rodzaj depresji, n			
	MDD	10	9	
	BP	5	6	
	Liczba epizodów depresji, średnia (SD)	3,1 (1,0)	3,2 (1,7)	
	Czas trwania epizodu depresji [miesiące], średnia (SD)	9,6 (6,1)	10,3 (8,4)	
	Nasilenie depresji według skal [liczba punktów], średnia (SD)			
	QIDS	13,5 (2,6)	14,2 (2,9)	
	PHQ-9	14,9 (3,8)	14,5 (5,1)	
	Liczba sesji, średnia (SD)	27,3 (6,1)	27,1 (6,8)	

Kito 2019						
Wyniki						
Punkt końcowy		Okres obserwacji (tygodnie)	rTMS 37,5 min	rTMS 18,75 min	Istotność statystyczna różnic	
zdarzenie					parametr względny (90% CI)	parameter bezwzględny (95% CI)
Remisja depresji, n/N (%), zdefiniowana jako ≤5 pkt w skali QIDS-SR		6	7 / 15 (46,7)	6 / 15 (40)	^RR= 1,17 (0,51; 2,66)	-
Odpowiedź na leczenie (≤50% punktów względem wartości wyjściowej), n/N (%)		6	^9 / 15 (60)	^7 / 15 (46,7)	^RR= 1,29 (0,65; 2,54)	-
Zmiana nasilenia objawów depresji względem stanu wyjściowego [zmiana wartości punktowej w skalach, średnia (SD)]	QIDS-SR	4	13,5 (2,6) → 7,7 (4,1)	14,2 (2,9) → 8,3 (5,2)	p=0,76	-
	PHQ-9		14,9 (3,8) → 8,5 (4,3)	14,5 (5,1) → 9,7 (6,6)	p=0,57	-
Zmiana nasilenia objawów depresji względem stanu wyjściowego [zmiana wartości punktowej w skalach, średnia (SD)]	QIDS-SR	6	13,5 (2,6) → 6,1 (4,0)	14,2 (2,9) → 7,3 (5,7)	p=0,55	-
	PHQ-9		14,9 (3,8) → 7,2 (4,5)	14,5 (5,1) → 7,9 (7,3)	p=0,76	-
Poważne zdarzenia niepożądane		6	0	0	nd	-
Wnioski Autorów: These findings suggest that, compared with the conventional one, rTMS with 18.75-minute protocol might be equally effective and clinically beneficial in saving the treatment session length. Further well-designed studies are needed.						

SD (ang. standard deviation) – odchylenie standardowe; L-DLPFC (ang. left dorsolateral prefrontal cortex) – lewa grzbietowo-boczna kora przedczołowa; BD (ang. bipolar disorder); MDD (ang. major depressive disorder); PHQ-9 (ang. patient health questionnaire); QIDS (ang. quick inventory of depressive symptomatology)

^ Obliczenia własne Agencji (RR – risk ratio, NNT – number needed to treat)

Blumberger 2018				
Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial (Lancet, 28.04.2018); NCT01887782				
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia

Blumberger 2018					
<p>RCT (randomizacja 1:1), pojedynczo zaslepienie (zaslepienie osoby raportującej wyniki, wielośrodkowe, typu non-inferiority)</p> <p>Kraj: Kanada</p> <p>Rekrutacja uczestników: 3.09.2013-3.10.2016</p> <p>Okres obserwacji: 12 tyg.</p> <p>Stratyfikacja wg miejsca leczenia i liczby nieskutecznych prób przeciwdepresyjnej terapii antydepresantami</p>	<p>N=414</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Wiek \geq 18 lat – Diagnoza dużej depresji (epizod depresji); potwierdzona z wykorzystaniem MINI – \geq18 punktów w skali HRSD-17 w obecnym epizodzie depresyjnym – brak odpowiedzi klinicznej na odpowiednią dawkę leku przeciwdepresyjnego w epizodzie depresji lub nietolerancja na leczenie przeciwdepresyjne, tj. nietolerancja \geq 2 prób leczenia farmakologicznego – leczenie farmakologiczne ustabilizowane \geq 4 tyg. przed zastosowaniem TMS i kontynuowane podczas leczenia farmakologicznego <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Nadużywanie substancji lub uzależnienie w ciągu ostatnich 3 miesięcy – Aktywne zamiary samobójcze – Ciąża – Zaburzenia dwubiegunowe, – Zdiagnozowane zaburzenia psychiatryczne lub obecne objawy psychiatryczne – Wcześniejsze leczenie rTMS – Brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię elektrowstrząsową (tj. min.8 zabiegów) – Zaburzenia osobowości jako główne rozpoznanie – Poważna choroba neurologiczna – Jakakolwiek niestabilizowana choroba – Nieprawidłowe wyniki badań serologicznych – Obecność rozrusznika serca, implantu wewnątrzczaszkowego lub elementów metalowych w czaszce – Przyjmowanie $>$ 2 mg lorazepamu (lub jego odpowiednika) lub jakiegokolwiek leku przeciwdrgawkowego – Brak odpowiedzi na leczenie $>$3 odpowiednio dobranymi lekami przeciwdepresyjnymi 	<p>Ni=209 n=193 (per protocol)</p> <p>iTBS</p> <p>120% RMT; salwy tripletów o częstotliwości 50 Hz, powtarzane z częstotliwością 5 Hz; 2 s on, 8 s off; 600 pulsów/sesja; czas całkowity sesji: 3 min 9 s) do lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (L-DLPFC) (20 codziennych sesji pn-pt przez 4 tyg.)</p>	<p>Nk=205 n=192 (per protocol)</p> <p>rTMS</p> <p>120% RMT; częstotliwość 10 Hz; 4 s on, 26 s off; 3000 pulsów/sesja; czas całkowity sesji: 37,5 min) do lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (L-DLPFC) (20 codziennych sesji pn-pt przez 4 tyg.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Brak zaslepienia pacjentów – Wykorzystano test jednostronny z 95% CI, podczas gdy wytyczne z 2016 r. rekomendują dla badań non-inferiority test jednostronny z 97,5% CI; z uwagi na powyższe autorzy badania przeprowadzili analizę wrażliwości z wykorzystaniem jednostronnego testu z 97,5% CI, której wyniki nie uległy zmianie dla pierwszorzędowego ani drugorzędowych punktów końcowych – Włączenie do badania 24 uczestników spełniających różne kryteria wykluczenia; analiza wrażliwości została przeprowadzona z wykluczeniem tych osób; wyniki nie uległy zmianie – Zastosowanie neuronawigacji z wykorzystaniem MRI w każdej sesji - podejście, które nie jest wykonalne ani opłacalne dla większości klinik stosujących rTMS 	
	Dopuszczalne stosowanie farmakoterapii				
	Wiek [lata], średnia (SD)	43,2 (12,2)	41,6 (10,8)		
	Kobiety, %	58	61		
	Czas trwania epizodu depresji [miesiące], średnia (SD)	23,9 (28,8)	22,8 (25,7)		
	Wcześniejsza terapia elektrowstrząsowa, %	2	8		
	Farmakoterapia w czasie trwania epizodu, %	39	42		

Blumberger 2018						
	Nasilenie depresji według skal [liczba punktów], średnia (SD)	HRSD-17	23,6 (4,4)	23,7 (4,4)		
		QIDS-SR	17,3 (3,9)	17,0 (5,2)		
		IDS-30	40,0 (10,3)	39,1 (9,9)		
		BSI-A	10,5 (5,4)	9,8 (5,3)		
	Farmakoterapia, %	Benzodiazepiny	35	33		
		Leki antydepresyjne	80	74		
		Kombinacje leków przeciwdepresyjnych	23	21		
		Leki stabilizujące nastrój	23	21		
	Oporność na leczenie przeciwdepresyjne mierzona skalą ATHF, średnia (SD)		6,2 (3,3)	6,3 (3,5)		
	Historia leczenia, %	Nietolerancja 2 wcześniejszych linii leczenia	8	8		
		Niepowodzenie 1 linii leczenia	45	44		
		Niepowodzenie 2 linii leczenia	29	27		
Niepowodzenie 3 linii leczenia		19	21			
Wyniki						
Punkt końcowy			iTBS	rTMS	Istotność statystyczna różnic	
zdarzenie		Okres obserwacji (tygodnie)			parametr względny (90% CI)	parameter bezwzględny (95% CI)
Remisja depresji, n/N (%), zdefiniowana jako:	<8 pkt HRSD-17	4	61 / 193 (32)	51 / 192 (27)	eAdjD*=5,21% (-2,41; 12,8), p=0,0005	-
	<14 pkt (IDS-30)		48 / 193 (25)	49 / 192 (26)	eAdjD*= -0,65% (-7,93; 6,60), p=0,017	-
	<6 pkt QIDS-SR		50 / 190 (26)	32 / 189 (20)	eAdjD*=6,60% (-0,46; 13,70), p<0,0001	-
Odpowiedź na leczenie (≤50% punktów względem wartości wyjściowej), n/N (%)	HRSD-17	4	95 / 193 (49)	91 / 192 (47)	eAdjD*= 1,83% (-6,55; 10,2), p=0,0005	-
	IDS-30		76 / 193 (39)	76 / 192 (40)	eAdjD*= -0,21% (-8,40; 8,00), p=0,0015	-
	QIDS-SR		76 / 190 (40)	76 / 189 (40)	eAdjD*= -0,21% (-8,49; 8,10), p=0,0017	-

Blumberger 2018						
Zmiana nasilenia objawów depresji względem stanu wyjściowego [zmiana wartości punktowej w skalach, średnia (SD)]	HRSD-17	4	23,4 (4,3) → 13,4 (7,9)	23,5 (4,4) → 13,4 (7,8)	eAdjD* = 0,103 (-1,16; 1,36), p=0,0011	-
	IDS-30		38,7 (9,7) → 24,5 (14,6)	40,1 (10,5) → 24,5 (14,5)	eAdjD* = -0,914 (-3,07; 1,25), p=0,15	-
	QIDS-SR		17,0 (5,2) → 10,6 (6,1)	17,4 (3,9) → 10,9 (6,1)	eAdjD* = 0,159 (-0,81; 1,12), p<0,0001	-
	BSI-A		9,6 (5,3) → 6,4 (5,1)	10,5 (5,4) → 7,1 (5,5)	eAdjD* = 0,155 (-1,16; 1,36), p<0,0001	-
Zmiana nasilenia objawów depresji względem stanu wyjściowego [zmiana wartości punktowej w skalach, średnia (SD)]	HRSD-17	5	23,4 (4,3) → 13,2 (8,1)	23,5 (4,4) → 13,5 (8,0)	eAdjD* = 0,346 (-1,00; 1,69), p=0,0008	-
	IDS-30		38,7 (9,7) → 23,9 (14,6)	40,1 (10,5) → 24,5 (15,3)	eAdjD* = -0,135 (-2,52; 2,25), p=0,072	-
	QIDS-SR		17,0 (5,2) → 10,3 (6,1)	17,4 (3,9) → 10,7 (6,5)	eAdjD* = 0,217 (-0,86; 1,29), p<0,0001	-
Zmiana nasilenia objawów depresji względem stanu wyjściowego [zmiana wartości punktowej w skalach, średnia (SD)]	HRSD-17	8	23,4 (4,3) → 13,8 (8,5)	23,5 (4,4) → 13,6 (7,9)	eAdjD* = -0,273 (-1,74; 1,19), p=0,013	-
	IDS-30		38,7 (9,7) → 24,8 (15,6)	40,1 (10,5) → 25,6 (16,6)	eAdjD* = -0,117 (-2,89; 2,66), p=0,1	-
	QIDS-SR		17,0 (5,2) → 11,0 (6,5)	17,4 (3,9) → 11,0 (6,9)	eAdjD* = -0,014 (-1,27; 1,24), p=0,0018	-
Zmiana nasilenia objawów depresji względem stanu wyjściowego [zmiana wartości punktowej w skalach, średnia (SD)]	HRSD-17	16	23,4 (4,3) → 13,6 (8,5)	23,5 (4,4) → 14,1 (8,6)	eAdjD* = 0,349 (-1,23; 1,97), p=0,0043	-
	IDS-30		38,7 (9,7) → 23,2 (14,6)	40,1 (10,5) → 24,9 (16,1)	eAdjD* = 0,809 (-2,17; 3,79), p=0,046	-
	QIDS-SR		17,0 (5,2) → 10,9 (6,4)	17,4 (3,9) → 11,1 (6,6)	eAdjD* = -0,528 (-1,79; 0,73), p=0,012	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n/N (%)		bd	3 / 209 (1)	1 / 205 (<1)	[^] RR=2,94 (0,31; 28,06)	-
Wnioski Autorów: In patients with treatment-resistant depression, iTBS was non-inferior to 10 Hz rTMS for the treatment of depression. Both treatments had low numbers of dropouts and similar side-effects, safety, and tolerability profiles. By use of iTBS, the number of patients treated per day with current rTMS devices can be increased several times without compromising clinical effectiveness.						

SD (ang. standard deviation) – odchylenie standardowe; ATHF (ang. Antidepressant Treatment History Form); MINI (ang. Mini International Neuropsychiatric Interview); bd – brak danych

* Estimated adjusted difference (eAdjD) – wartości dodatnie wskazują na większą zmianę w grupie iTBS, wartości ujemne – na większą zmianę w grupie rTMA, wartości p wskazują na istotność odrzucenia hipotezy zerowej w odniesieniu do prognozy non-inferiority – zmiana o 2,25 pkt, 15% dla odsetków odpowiedzi na leczenie oraz 10% dla odsetków remisji

^ Obliczenia własne Agencji (RR – risk ratio, NNT – number needed to treat)

George 2010								
Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial (Arch Gen Psychiatry, 05.2010); NCT00149838								
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia				
<p>RCT (randomizacja 1:1), podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe (4 ośrodki)</p> <p>Kraj: USA</p> <p>Włączenie uczestników: 25.10.2004-31.03.2009</p> <p>Okres obserwacji: 2 tygodnie fazy wstępnej,</p> <ul style="list-style-type: none"> faza I – aktywne leczenie (3 tyg.), faza II – kontynuacja leczenia u pacjentów odpowiadających na leczenie (3 tyg.) 	<p>N=198 (ITT) n=120 (per protocol)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ambulatoryjni, nieprzyjmujący leków przeciwdepresyjnych Wiek 18 – 70 lat; Diagnoza dużej depresji wg DSM-IV (epizod depresyjny lub depresja nawracająca) Czas trwania obecnego epizodu depresji ≤ 5 lat Wynik w 24-punktowej skali Hamiltona ≥ 20 Stan stabilny podczas 2-tyg. okresu przygotowawczego bez przyjmowania leków Umiarkowany poziom oporności na leczenie określony w ATHF: niewystarczająca odpowiedź kliniczna na 1-4 odpowiednie leki lub nietolerancja ≥3 prób leczenia <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inne zaburzenia osi I (z wyjątkiem fobii prostej i uzależnienia od nikotyny) Brak odpowiedzi na terapię elektrowstrząsową w przeszłości Historia leczenia TMS lub VNS Historia zaburzeń napadowych w wywiadzie u pacjenta lub w najbliższej rodzinie Zaburzenia neurologiczne Materiał ferromagnetyczny w głowie lub w okolicy głowy Ciąża Leki obniżające próg drgawkowy (np. teofilina) 	<p>Ni=92 (ITT) n=57 (per protocol)</p> <p>rTMS</p> <p>120% RMT, 10 Hz, 4-sekundowe serie impulsów z 26s przerwami przez 37,5 min. (3000 pulsów/sesję) do lewej kory przedczołowej przy użyciu cewki z rdzeniem ósemkowym (15 codziennych sesji pn-pt przez 3 tyg.)</p> <p><u>Równoczesna farmakoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak stosowania leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych i przeciwdrgawkowych przez 2 tyg. przed włączeniem (5 tyg. w przypadku fluoksetyny) i przez cały okres aktywnego leczenia, Dopuszczalne stosowanie (do 14 dawek/dobę) leków uspokajających, hipnotycznych lub anksjolitycznych 	<p>Nk=98 (ITT) n=63 (per protocol)</p> <p>Terapia pozorowana</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nierównomierne rozłożenie pacjentów pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do rozkładu płci, czasu trwania obecnego epizodu choroby, oporności na leczenie Nie zrekrutowano zakładanej liczby uczestników (240) Trudności z zaślepieniem – część pacjentów mogła domyślać się przydziału do grupy 				
					Wiek [lata], średnia (SD)	47,7 (10,6)	46,5 (12,3)	
					Mężczyźni, %	37	49	
					Czas trwania obecnego epizodu choroby [tygodnie], średnia, mediana (SD)	74,1, 53 (64,9)	82,2, 61 (65,4)	
					Nasilenie depresji według skal [liczba]	MADRS	29,5 (6,9)	29,8 (6,4)
						HAMD	26,3 (5,0)	26,5 (4,8)

George 2010						
	punktów], średnia (SD)	IDS	41,0 (9,3)	40,1 (9,8)		
	Liczba linii leczenia przeciwdepresyjnego zakończonych niepowodzeniem, średnia, mediana (SD)		1,62, 1 (1,37)	1,41, 1 (0,97)		
	Oporność na leczenie przeciwdepresyjne mierzona skalą ATHF, n (%)	Niska oporność	53 (58)	69 (70)		
		Wysoka oporność	39 (42)	29 (30)		
Wyniki						
Punkt końcowy		Okres obserwacji (tygodnie)	rTMS	Terapia pozorowana	Istotność statystyczna różnic	
zdarzenie					Parametr względny (95% CI)	Parameter bezwzględny (95% CI)
Remisja depresji*, n/N (%), ITT		3	6 / 92 (6,5)	2 / 98 (2)	^RR=3,20 (0,66; 15,4)	-
		4-6	13 / 92 (14)	5 / 98 (5)	Adj OR=4,18 (1,32; 13,24) ^RR= 2,77 (1,03; 7,46)	^NNT=12
		6	13 / 92 (14)	5 / 98 (5)	AdjOR= 4,18 (1,32; 13,24) ^RR= 2,77 (1,03; 7,46)	^NNT=12
Zmiana nasilenia objawów depresji względem stanu wyjściowego [zmiana wartości punktowej w skalach, średnia (SD)]		MADRS	29,48 (6,91) → 24,59 (11,44)	29,81 (6,42) → 27,75 (9,06)	p=0,01	-
		HAMD-17	26,26 (4,95) → 21,61 (9,26)	26,51 (4,83) → 23,38 (7,34)	p=0,06	-
		CGI-S	4,62 (0,70) → 3,96 (1,14)	4,63 (0,69) → 4,30 (0,87)	p=0,01	-
		IDS	40,98 (9,27) → 32,56 (15,40)	40,07 (9,81) → 36,70 (13,91)	p=0,001	-
Zdarzenia niepożądane**, n/N (%)		Ból głowy	29 / 92 (32)	23 / 98 (23)	^RR=1,34 (0,84; 2,14)	-
		Dyskomfort w miejscu stymulacji	17 / 92 (18)	10 / 98 (10)	^RR=1,81 (0,88; 3,75)	-
		Bezsenna	7 / 92 (7,6)	10 / 98 (10)	^RR=0,75 (0,30; 1,88)	-
Wnioski Autorów: Daily left prefrontal rTMS as monotherapy produced statistically significant and clinically meaningful antidepressant therapeutic effects greater than sham.						

SD (ang. standard deviation) – odchylenie standardowe; ATHF (ang. Antidepressant Treatment History Form); Adj OR – odds ratios are adjusted for site (categorical), age (continuous), duration of current depressive episode (log transformed), and medication resistance (low vs high); bd – brak danych

*zdefiniowana jako uzyskanie wyniku ≤3 pkt lub 2 kolejnych wyników <10 pkt w skali HAMD-17; ** W analizie bezpieczeństwa ograniczono się do 3 najczęściej raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych

^ Obliczenia własne Agencji (RR – risk ratio, NNT – number needed to treat)

O'Reardon 2007					
Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial (Biol Psychiatry, 01.12.2007); NCT00104611					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>RCT (randomizacja 1:1), podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (23 ośrodki)</p> <p>Kraj: USA</p> <p>Czas trwania badania: 01.2004-11.2005r.</p> <p>Fazy badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I faza – brak leczenia (1 tydzień) • II faza – leczenie (6 tygodni) • III faza wygaszania – redukcja częstości rTMS lub PLC, włączenie leki antydepresyjnych (3 tygodnie) 	<p>N=301</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pacjenci ambulatoryjni, nieprzyjmujący leków przeciwdepresyjnych – Wiek 18 – 70 lat – Diagnoza dużej depresji wg kryteriów diagnostycznych DSM-IV (epizod depresyjny lub depresja nawracająca) – Czas trwania obecnego epizodu depresji ≤ 3 lata – Ciężkość obecnego epizodu depresji ≥ 4 w skali CGI-S – Ocena depresji w 17-punktowej skali Hamiltona ≥ 20 – Bez przyjmowania leków w ciągu ostatniego tygodnia – wynik oceny depresji w HAMD17 ≥ 18 i poprawa o max. 25% w stosunku do wyjściowej liczby punktów skali Hamiltona – Brak odpowiedzi klinicznej na 1-4 odpowiednie leki w bieżącym lub ostatnim epizodzie depresji lub nietolerancja na leczenie przeciwdepresyjne, tj. nietolerancja ≥4 prób leczenia farmakologicznego w przeszłości <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Psychoza, zaburzenia afektywne dwubiegunowe, zaburzenia obsesyjno-kompulsywnego, zespół stresu pourazowego, zaburzenia odżywiania (jeśli występowały w ciągu ostatniego roku) w wywiadzie – Brak odpowiedzi na terapię elektrowstrząsową w przeszłości – Historia leczenia TMS lub VNS – Zaburzenia napadowe w wywiadzie u pacjenta lub u najbliższej rodziny – Materiał ferromagnetyczny w głowie lub w okolicy głowy – Ciąża – Leki obniżające próg drgawkowy 	<p>Ni=155</p> <p>rTMS</p> <p>120% RMT, 10 Hz, 4-sekundowe serie impulsów z 26s przerwami przez 37, 5 min. (3000 pulsów/sesję) do lewej kory przedczołowej przy użyciu cewki z rdzeniem ósemkowym (30 codziennych sesji pn-pt przez 6 tyg.)</p>	<p>Nk=146</p> <p>Terapia pozorowana Placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Retrospektywna ocena oporności na leczenie (obarczona większą niepewnością w porównaniu do metody prospektywnej) – Faza zaślepienia badania trwała do 4 tyg.; wyniki po 6 tyg. – bez zaślepienia – Stymulowany obszar mózgu nie był precyzyjnie wyznaczony metodą rezonansu magnetycznego – brak możliwości uwzględnienia potencjalnych różnic anatomicznych u uczestników – Istotność statystyczną dla oceny nasilenia depresji mierzonej w skali MADRS w 4 tyg. uzyskano w analizie POST HOC 	
			Podczas fazy ostrej dopuszczalne stosowanie:		
			– lorazepam w dawce 2 mg/dobę (lub ekwiwalentnej dawki innego leku)		
		Wiek [lata], średnia ± SD	47,9 ± 11,0		48,7 ± 10,6
		Kobiety, %	55,5		50,7
		Nawrotowy przebieg choroby, %	95,5		93,8
		Czas trwania obecnego epizodu choroby [miesiące], średnia (SD)	13,6 (9,9)		13,2 (9,5)
	MADRS	32,8 (6,0)	33,9 (5,7)		

O'Reardon 2007						
	Nasilenie depresji według skal [liczba punktów], średnia (SD)	HAMD17	22,6 (3,3)	22,9 (3,5)		
		HAMD24	30,1 (5,0)	30,5 (4,9)		
		CGI-Severity	4,7	4,7		
		IDS-SR	42.0 (9.4)	43.4 (9.9)		
Wyniki						
Punkt końcowy			rTMS	Terapia pozorowana	Istotność statystyczna różnic	
zdarzenie		Okres obserwacji (tygodnie)			Parametr względny (95% CI)	Parameter bezwzględny (95% CI)
Remisja depresji, n/N (%), zdefiniowana jako:	<8 pkt (HAMD-17)	2	^5 / 155 (3,2)	^3 / 146 (2,1)	^RR=1,57 (0,38; 6,45)	-
	<11 pkt (HAMD-24)		^8 / 155 (5,2)	^4 / 146 (2,7)	^RR=1,88 (0,58; 6,12)	-
	<10 pkt (MADRS)		^6 / 155 (3,9)	^3 / 146 (2,1)	^RR=1,88 (0,48; 7,39)	-
Remisja depresji, n/N (%), zdefiniowana jako:	<8 pkt (HAMD-17)	4	^11 / 155 (7,1)	^9 / 146 (6,2)	^RR=1,15 (0,49; 2,7)	-
	<11 pkt (HAMD-24)		^14 / 155 (9,0)	^12 / 146 (8,2)	^RR=1,1 (0,53; 2,3)	-
	<10 pkt (MADRS)		^11 / 155 (7,1)	^9 / 146 (6,2)	^RR=1,15 (0,49; 2,7)	-
Remisja depresji, n/N (%), zdefiniowana jako:	<8 pkt (HAMD-17)	6	^24 / 155 (15,5)	^13 / 146 (8,9)	^RR=1,74 (0,92; 3,28)	-
	<11 pkt (HAMD-24)		^27 / 155 (17,4)	^12 / 146 (8,2)	^RR=2,12 (1,12; 4,02)	^NNT=11
	<10 pkt (MADRS)		^22 / 155 (14,2)	8^ / 146 (5,2)	^RR=2,59 (1,19; 5,63)	^NNT=12
Odpowiedź na leczenie (≤50% punktów względem wartości wyjściowej), n/N (%)	HAMD-17	2	^18 / 155 (11,6)	^13 / 146 (8,9)	^RR=1,3 (0,66; 2,57)	-
	HAMD-24		^13 / 155 (8,4)	^10 / 146 (6,8)	^RR=1,22 (0,55; 2,71)	-
	MADRS		^13 / 155 (8,4)	^9 / 146 (6,2%)	^RR=1,36 (0,6; 3,09)	-
Odpowiedź na leczenie (≤50% punktów względem wartości wyjściowej), n/N (%)	HAMD-17	4	^32 / 155 (20,6)	^17 / 146 (11,6)	^RR=1,77 (1,03; 3,05)	^NNT=12
	HAMD-24		^30 / 155 (19,4)	^17 / 146 (11,6)	^RR=1,66 (0,96; 2,88)	-
	MADRS		^28 / 155 (18,1)	^16 / 146 (11,0)	^RR=1,65 (0,93; 2,92)	-
Odpowiedź na leczenie (≤50% punktów względem wartości wyjściowej), n/N (%)	HAMD-17	6	^38 / 155 (24,5)	^20 / 146 (13,7)	^RR=1,79 (1,09; 2,93)	^NNT=10
	HAMD-24		^37 / 155 (23,9)	^22 / 146 (15,1)	^RR=1,58 (0,98; 2,55)	-

O'Reardon 2007						
wartości wyjściowej), n/N (%)	MADRS		^37 / 155 (23,9)	^18 / 146 (12,3)	^RR=1,94 (1,16; 3,24)	^NNT=9
Zmiana nasilenia objawów depresji względem stanu wyjściowego [zmiana wartości punktowej w skalach, średnia (SD)]	MADRS	4	32,8 (6,0) → 27 (11,1)	33,9 (5,7) → 29,8 (10,1)	p=0,057	-
	HAMD-17		22,6 (3,3) → 17,4 (6,5)	22,9 (3,5) → 19,4 (6,5)	p=0,006	-
	HAMD-24		30,1 (5,0) → 23,4 (8,9)	30,5 (4,9) → 25,9 (8,8)	p=0,012	-
Zmiana nasilenia objawów depresji względem stanu wyjściowego [zmiana wartości punktowej w skalach, średnia (SD)]	MADRS	6	32,8 (6,0) → 26,8 (12,8)	33,9 (5,7) → 30 (10,8)	p=0,058	-
	HAMD-17		22,6 (3,3) → 17,1 (7,7)	22,9 (3,5) → 19,6 (7,0)	p=0,005	-
	HAMD-24		30,1 (5,0) → 23,2 (10,6)	30,5 (4,9) → 26 (9,4)	p=0,015	-
Ciężkie działania niepożądane, n/N (%)		bd	9 / 165 (^5,4)	7 / 158 (^4,4)	^RR=1,23 (0,47; 3,23)	-
Wnioski Autorów: Transcranial magnetic stimulation was effective in treating major depression with minimal side effects reported. It offers clinicians a novel alternative for the treatment of this disorder.						

SD (ang. standard deviation) – odchylenie standardowe; HAMD (ang. Hamilton Depression Rating Scale); MADRS (ang. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale); bd – brak danych

^ Obliczenia własne Agencji (RR – risk ratio, NNT – number needed to treat)

Croarkin 2021				
Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adolescents: a double-blind, randomized, sham-controlled trial (Neuropsychopharmacology, 12.09.2020); NCT02586688				
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
RCT (randomizacja 1:1) podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (13 ośrodków) Kraj: USA Okres obserwacji: 6 tyg.	N=112 (ITT n=103) Młodzież z depresją oporną na leczenie <u>Kryteria włączenia:</u> – Wiek 12-21 lat – Zdiagnozowany epizod dużej depresji, trwający ≥4 tygodnie i ≤3 lata w przebiegu jednobiegunowej dużej depresji (zgodnie z DSM-5 oraz zgodnie z MINI-KID w przypadku młodzieży w wieku 12-17 lat lub zgodnie z MINI w przypadku osób w wieku 18-21 lat), bez cech psychotycznych – Wynik 2 lub więcej dla domeny 1 w skali HAMD- D- 24, lub łączny wynik ≥20	Ni=48 (n=54 analiza bezpieczeństwa) TMS TMS - NeuroStar XPLOR TMS Therapy System (Neuronetics, Inc) L- DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10 Hz, 4 s on, 26 s off; 3000 pulsów/sesja), całkowity czas trwania 37,5 min	Nk=55 (n=58 analiza bezpieczeństwa) Terapia pozorowana	– Niska liczebność próby – Wyznaczenie stymulowanego obszaru przy użyciu nieoptymalnej metody (<i>the 5-cm rule</i>); ryzyko stymulacji niewłaściwego obszaru mózgu – Brak aktywnej terapii pozorowanej (tylko niektóre odczucia mogły być podobne) – W niektórych ośrodkach pacjenci oglądali telewizję lub słuchali muzyki

Croarkin 2021				
	<ul style="list-style-type: none"> - Depresja oporna na leczenie, wyrażona wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie lekiem przeciwdepresyjnym na poziomie 1-4 w aktualnym epizodzie lub 1-4 podjęte próby leczenia zakończone niepowodzeniem we wcześniejszym epizodzie - Nietolerancja co najmniej 4 wcześniej stosowanych leków przeciwdepresyjnych - Wyjściowa liczba punktów w skali HAM-D-24 wynosząca co najmniej 18 oraz poprawa w zakresie nasilenia objawów 25% lub mniej <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Depresja związana z chorobą lub objawy depresyjne wywołane przez substancje - Depresja sezonowa określona zgodnie z DSM-5 - Jakiegokolwiek zaburzenia psychiatryczne występujące w ciągu całego życia, niepełnosprawność intelektualna, uzależnienie lub nadużywanie substancji (z wyjątkiem n kotyny i kofeiny) w ciągu ostatniego roku, choroba dwubiegunowa, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zespół stresu pourazowego lub zaburzenie odżywiania - Jakiegokolwiek zaburzenia neurologiczne lub napady (seizures) w wywiadzie - Niestabilne stany chorobowe - Przeciwwskazania do TMS (np. implanty metalowe w okolicy głowy) - Wcześniej stosowana TMS, ECT lub stymulacja nerwu błędnego - Rozrusznik serca 	Podczas pierwszego tyg. dopuszczalne było zmniejszenie intensywności do 110%, (ze względu na tolerancję leczenia).		podczas sesji TMS, co mogło być czynnikiem zakłócającym
		W ciągu 6 tyg. pacjenci mogli otrzymać 30 sesji (przerwa pomiędzy sesjami nie większa niż 2 dni)		
		Pacjenci nie mogli przyjmować leków psychotropowych za wyjątkiem zaleplonu, zolpidemu, zopiklonu lub lorazepamu w ilości do 14 dawek		
Kobiety, %		62,5	67,3	
Wiek [lata], średnia (SD)		17,6 (2,28)	17,1 (2,22)	
Rozkład wieku [lata], %	12-14	16,7	20	
	15-17	39,6	43,6	
	18-21	43,8	36,4	
Liczba epizodów depresji, %	1	18,8	23,6	
	>1	81,2	76,4	
Czas trwania obecnego epizodu choroby, %	<24 miesiące	89,6	90,9	
	≥24 miesiące	10,4	9,1	
Oporność na leczenie przeciwdepresyjne mierzona w skali ATR, %	0*	4,2	7,3	
	1	45,8	54,5	
	2	35,4	27,3	
	3	10,4	7,3	

Croarkin 2021						
Nasilenie depresji według skal [liczba punktów], średnia (SD)		4	2,1	3,6		
		5*	2,1	0		
		HAM-D-24	28,8 (5,75)	29,5 (6,69)		
		HAM-D-17	20,9 (4,43)	21,5 (4,41)		
		MADRS	31,1 (6,41)	32,3 (7,16)		
Wyniki						
Punkt końcowy		Okres interwencji = okres obserwacji (tygodnie)	TMS	Terapia pozorowana	Istotność statystyczna różnic	
zdarzenie					Parametr względny (95% CI)	Parameter bezwzględny (95% CI)
Remisja depresji, n/N (%)		6	^14 / 48 (29,2)	^16 / 55 (29,2)	^RR=1,00 (0,55; 1,83)	-
Odpowiedź na leczenie (≤50% punktów względem wartości wyjściowej w skali HAMD-24), n/N (%)		6	20 / 48 (41,7)	20 / 55 (36,4)	^RR=1,15 (0,71; 1,86)	-
Zmiana nasilenia objawów depresji względem stanu wyjściowego [zmiana wartości punktowej w skalach, średnia (SD)]	HAMD-24	6	28,8 (5,75) → 18,1 (10,91)	29,5 (6,69) → 19,2 (11,3)	Difference= -0,5 (-4,2; 3,3), p=0,80	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane**, n/N (%)		6	3 / 54 (^5,5)	1 / 55 (^1,8)	^RR=3,06 (0,33; 28,5)	-
Wnioski Autorów: Although TMS treatment produced a clinically meaningful change in depressive symptom severity, this did not differ from sham treatment. Future studies should focus on strategies to reduce the placebo response and examine the optimal dosing of TMS for adolescents with TRD.						

SD (ang. standard deviation) – odchylenie standardowe; HAMD (ang. Hamilton Depression Rating Scale); MADRS (ang. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale);

ATR (ang. ATR antidepressant treatment record);

*Pacjenci z opornością na leczenie ocenioną na poziomie 0 i 5 w skali ATHF nie spełniali kryteriów włączenia do badania; ** Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały próbę samobójczą lub pogorszenie objawów depresji

^ Obliczenia własne Agencji (RR – risk ratio, NNT – number needed to treat)

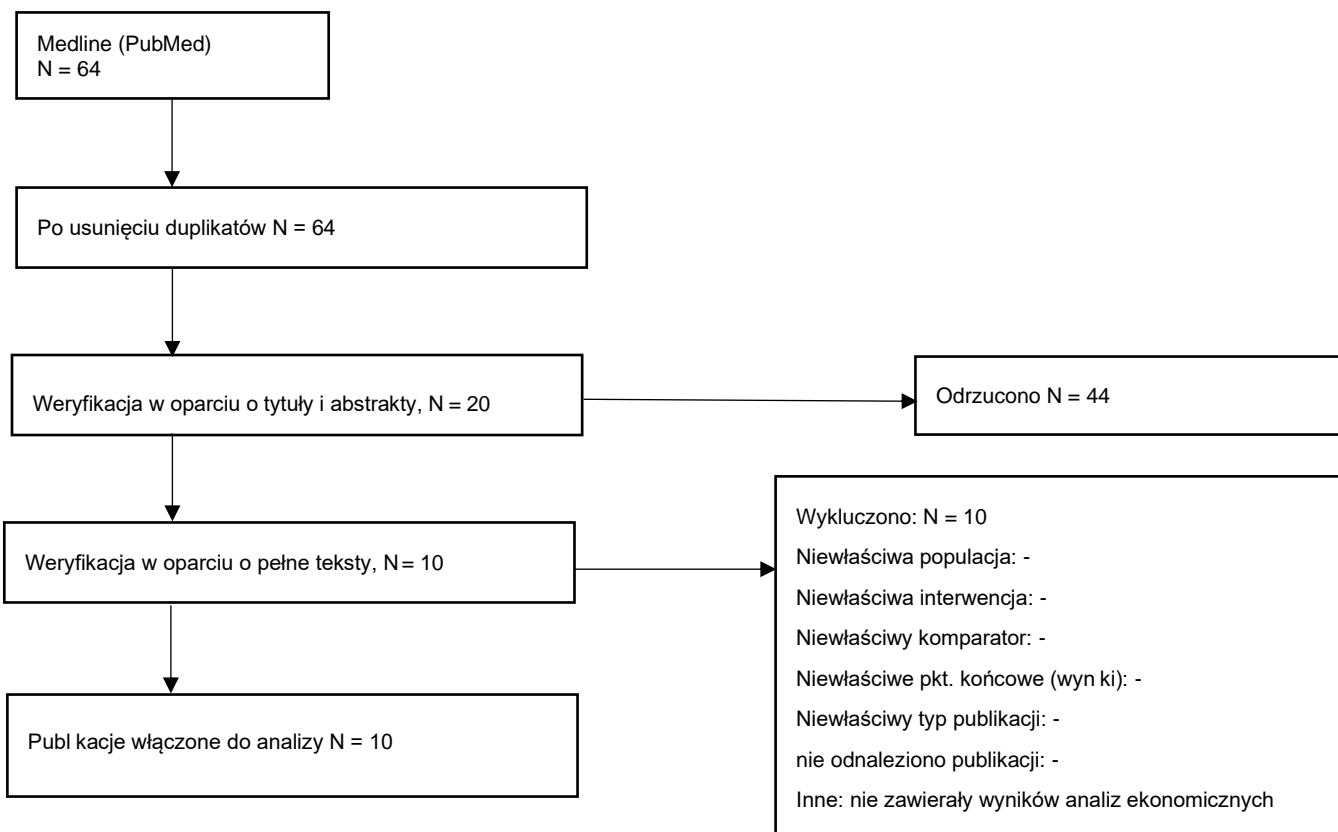
10.4. Analiza ekonomiczna

10.4.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 65. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed. Data wyszukiwania: 07.10.2022 r.

Numer	Kwerenda	Wyniki
1	rTMS	21 715
2	"repetitive transcranial magnetic stimulation"	5 645
3	iTBS	655
4	"intermittent theta burst stimulation"	488
5	(((((rTMS)) OR ("repetitive transcranial magnetic stimulation")) OR (iTBS)) OR ("theta burst stimulation"))	22 462
6	resist*	1 349 471
7	refractory	156 618
8	(resist*) OR (refractory)	1 481 805
9	treatment	12 707 205
10	depress*	624 733
11	((((resist*) OR (refractory)) AND (treatment)) AND (depress*))	17 049
12	TRD	2 312
13	(((((resist*) OR (refractory)) AND (treatment)) AND (depress*)) OR (TRD))	18 072
14	cost	1 019 839
15	CEA	49 946
16	CUA	2 911
17	BIA	5 709
18	"budget impact"	1 886
19	economic*	856 863
20	"decision tree**"	21 374
21	Markov	33 719
22	cost-effectiveness	149 136
23	cost-utility	5 96
24	cost-consequences	387
25	cost-minimisation	311
26	cost-minimization	1 22
27	((((((((((((cost) OR (CEA)) OR (CUA)) OR (BIA)) OR ("budget impact")) OR (economic*)) OR ("decision tree**")) OR (Markov)) OR (cost-effectiveness)) OR (cost-utility)) OR (cost-consequences)) OR (cost-minimisation)) OR (cost-minimization)	1 357 063
28	(((((rTMS)) OR ("repetitive transcranial magnetic stimulation")) OR (iTBS)) OR ("theta burst stimulation")) AND (((((resist*) OR (refractory)) AND (treatment)) AND (depress*)) OR (TRD))) AND (((((((((((((cost) OR (CEA)) OR (CUA)) OR (BIA)) OR ("budget impact")) OR (economic*)) OR ("decision tree**")) OR (Markov)) OR (cost-effectiveness)) OR (cost-utility)) OR (cost-consequences)) OR (cost-minimisation)) OR (cost-minimization))	64

10.4.2. Diagram selekcji badań



10.4.3. Publikacje wykluczone

Tabela 66. Wykluczone badania.

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
1	Adu 2022	Brak wyn ków dla analizy ekonomicznej
2	Bulteau 2020	Brak wyn ków dla analizy ekonomicznej
3	Emond 2013	Brak wyn ków dla analizy ekonomicznej
4	Goldbloom 2020	Brak wyn ków dla analizy ekonomicznej
5	Magnezi 2016	Brak wyn ków dla analizy ekonomicznej
6	MAS 2004	Brak wyn ków dla analizy ekonomicznej
7	Mendlovitz 2019	Brak wyn ków dla analizy ekonomicznej
8	Nguyen 2015	Brak wyn ków dla analizy ekonomicznej
9	Rasmussen 2011	Brak wyn ków dla analizy ekonomicznej
10	Simpson 2009	Brak wyn ków dla analizy ekonomicznej

10.4.4 Zestawienie szacunkowych kosztów pojedynczej sesji świadczenia według opinii ekspertów

Tabela 67. Koszt pojedynczej sesji według opinii ekspertów, NFZ oraz oszacowania własne Agencji

	Szacowany koszt pojedynczej sesji TMS		
	rTMS w okolicy L-DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10 Hz, 4 s on, 26 s off; 3000 pulsów/sesja), całkowity czas trwania 37,5 min; 1 sesja	iTBS w okolicy L-DLPFC (120% RMT, salwy tripletów o częstotliwości 50 Hz powtarzane z częstotliwością 5 Hz, 2 s on, 8 s off, 600 bodźców/sesja), czas trwania 3min 9 s; 1 sesja	10 Hz rTMS w okolicy L- DLPFC (120% RMT, częstotliwość 10Hz, 4 s on, 11 s off; 3000 pulsów/sesja), całkowity czas trwania 19 min; 1 sesja
Ekspert 1. Konsultant krajowy	475,20 zł	-	300-350 zł
Ekspert 2	380 zł	260 zł	-
Ekspert 3	250-300 zł	200-250 zł	200-250 zł
Ekspert 4	275 zł	-	
Ekspert 5	400 zł	-	-
Ekspert 6	-	-	-
Ekspert 7	.*	.*	-
Ekspert 8	280 zł	200 zł	260 zł
Ekspert 9	ok 350 zł	ok 250 zł	250–300 zł
Opinia NFZ	Brak danych		
Szacunkowe koszty protokołów**	Szacunkowy koszt minimalny (zł) 250 zł Szacunkowy koszt maksymalny (zł) 475,20 zł	Szacunkowy koszt minimalny (zł) 200zł Szacunkowy koszt maksymalny (zł) 260zł	Szacunkowy koszt minimalny (zł) 200zł Szacunkowy koszt maksymalny (zł) 350zł

*A. Poleszczyk: *Trudno mi oszacować koszt zabiegu, ponieważ wykonywałam je tylko w kontekście badań naukowych. Osobnej wyceny wymaga procedura kwalifikacji pacjenta, potem jedna sesja na pięć (kiedy wyznaczone są parametry stymulacji), a następnie rutynowo wykonywane zabiegi. Trzeba też zwrócić uwagę na konieczność wykonywania u pacjentów w ramach procedury kwalifikacji badania obrazowego mózgu i EEG.*

**obliczenia własne Agencji szacunkowego kosztu dla jednej sesji TMS uwzględniające koszt procedury oraz koszty dodatkowe w przeliczeniu na jedną sesję

Wykaz skrótów:

L-DLPFC – lewa grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. *left-dorsolateral prefrontal cortex*), RMT – spoczynkowy próg motoryczny (ang. *resting motor threshold*), rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*).

10.5. Spis tabel

Tabela 1. Opis wnioskowanych protokołów stosowanych w depresji odpornej na leczenie z użyciem:	25
Tabela 2. Szczegółowe zestawienie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących rTMS	32
Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu	42
Tabela 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej	44
Tabela 5. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy klinicznej	50
Tabela 6. Charakterystyka skal	54
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT w skali Cochrane (RoB2).....	55
Tabela 8. Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych	56
Tabela 9. Wyniki remisji w badaniach RCT, standardowa rTMS vs terapia pozorowana	58
Tabela 10. Wyniki remisji w badaniu RCT „non-inferiority” iTBS vs standardowa rTMS	58
Tabela 11. Wyniki remisji w badaniu RCT, iTBS vs standardowa rTMS	59
Tabela 12. Wyniki remisji w badaniach RCT, standardowa rTMS vs 19-min rTMS	59
Tabela 13. Wyniki odpowiedzi na leczenie w badaniach RCT, rTMS vs terapia pozorowana	60
Tabela 14. Wyniki odpowiedzi na leczenie w badaniu RCT „non-inferiority”, iTBS vs standardowa rTMS	60
Tabela 15. Wyniki odpowiedzi na leczenie w badaniu RCT, iTBS vs standardowa rTMS	61
Tabela 16. Wyniki odpowiedzi na leczenie w badaniach RCT, standardowa rTMS vs 18,75min rTMS	61
Tabela 17. Zmiana nasilenia objawów depresji w badaniach RCT, standardowa rTMS vs terapia pozorowana	62
Tabela 18. Zmiana nasilenia objawów depresji w badaniu RCT „non-inferiority”, iTBS vs rTMS.....	62
Tabela 19. Zmiana nasilenia objawów depresji w badaniu RCT, iTBS vs rTMS	63
Tabela 20. Wyniki nasilenia objawów depresji w badaniach RCT, standardowa rTMS vs 19-min rTMS.....	64
Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa w badaniach RCT	64
Tabela 22. Wyniki i wnioski z opracowań wtórnych	67
Tabela 23. Zgłoszenia dotyczące wyrobów medycznych do przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS) w przeszukanych bazach.....	69
Tabela 24. Podsumowanie wyników badań RCT	72
Tabela 25. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu	76
Tabela 26. Przegląd odnalezionych analiz ekonomicznych – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS).....	77
Tabela 27. Zestawienie szczegółowych wyników analiz ekonomicznych włączonych do opracowania	82
Tabela 28. Wykaz rozpoznań zasadniczych ICD-10	86
Tabela 29. Kod i nazwa produktu sprawozdawczego	86
Tabela 30. Świadczenie gwarantowane z zakresu leczenia szpitalnego szacowane na przestrzeni lat 2017-2021 w Polsce (ICD-10 F32.1, F32.2, F33.1 , F33.2).	86
Tabela 31. Zestawienie danych dotyczących szacowanej obecnej wielkości populacji docelowej w skali roku (ICD- 10 F32.1, F32.2, F33.1 , F33.2).....	88
Tabela 32. Zestawienie danych dotyczących szacowanych nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	89
Tabela 33. Zestawienie liczby pacjentów z depresją korzystających ze świadczeń w ramach NFZ na przestrzeni lat 2017-2021 w Polsce (ICD-10 F32.1, F32.2, F33.1 , F33.2).	89

Tabela 34. Liczba pacjentów z depresją korzystających ze świadczeń w ramach NFZ na przestrzeni lat 2017-2021 w Polsce po wykluczeniu osób, u których stwierdzono ww. przeciwwskazania do wykonania TMS.	90
Tabela 35. Liczba pacjentów korzystających ze świadczeń NFZ, ze wskazaniem do stosowania terapii TMS w latach 2017-2021 w Polsce	90
Tabela 36. Prognozowana liczebność populacji ze wskazaniem do stosowania TMS w przyjętym rocznym horyzoncie czasowym	90
Tabela 37. Oszacowanie kosztu świadczenia (20 i 30 sesji)	91
Tabela 38. Prognozowane Koszty świadczenia w roku 2023 dla protokołu „dash” i iTBS dla 20 i 30 sesji	91
Tabela 39. Aktualny status refundacyjny w innych krajach.....	96
Tabela 40. Źródła	98
Tabela 41. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej we wszystkich wskazaniach, jest związane z następującym priorytetem zdrowotnym ..	101
Tabela 42. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego – określonego na początku formularza.	103
Tabela 43. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Istotność wnioskowanej technologii.	105
Tabela 44. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Wskazanie, zgodnie z posiadaną wiedzą oraz w oparciu o piśmiennictwo w jakich krajach na świecie, wnioskowana technologia medyczna jest finansowana ze środków publicznych danego kraju i na jakich zasadach?	106
Tabela 45. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia powinna/nie powinna być finansowana ze środków publicznych.	107
Tabela 46. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Własne stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych we wskazaniu podanym na początku formularza.	109
Tabela 47. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Wskazania lub stany kliniczne, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej interwencji (TMS – protokoły rTMS, iTBS).	110
Tabela 48. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Oszacowanie liczebności populacji w Polsce, w której stosowana wnioskowana technologia medyczna byłaby stosowana po objęciu jej refundacją (na podstawie zapadalności i chorobowości).	111
Tabela 49. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Określenie przeciwwskazań do stosowania wnioskowanej technologii medycznej, jeśli to możliwe z podziałem na wskazania względne oraz bezwzględne.	114
Tabela 50. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane w Polsce we wskazaniu określonym w formularzu oraz odsetek pacjentów je stosujących.	115
Tabela 51. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej - Działania niepożądane związane z zastosowaniem metody przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (protokoły rTMS i iTBS). Jeśli to możliwe proszę o wskazanie z podziałem na: protokoły TMS (rTMS, iTBS), działania występujące podczas procedury oraz po jej zastosowaniu, a także, określenie częstości ich występowania, ze wskazaniem źródła.	117
Tabela 52. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii - Warunki formalne oraz organizacyjne uwzględnione w realizacji przedmiotowego świadczenia, aby procedura była możliwa do wykonania oraz bezpieczna dla pacjenta.....	118
Tabela 53. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii - Szacowany koszt wnioskowanego świadczenia (z podziałem na kategorie kosztów).....	120
Tabela 54. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii - uwagi ogólne do wnioskowanego świadczenia gwarantowanego.	122
Tabela 55. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii - własne stanowisko w kwestii zasadności finansowania dodatkowego protokołu TMS: 10 Hz rTMS w okolicy L-DLPFC -120% RMT, częstotliwość 10Hz, 4	

s on, 11 s off; 3000 pulsów/sesja, (całkowity czas trwania 19 min); 20 sesji ze środków publicznych we wskazaniu podanym na początku formularza.	123
Tabela 56. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii - szacowany koszt wnioskowanego świadczenia, jeśli to możliwe z uwzględnieniem poszczególnych kategorii kosztów.	124
Tabela 57. Podsumowanie opinii ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej	125
Tabela 58. Zgłoszenia działań niepożądanych MagPro Magnetic Stimulator System– Kanada	132
Tabela 59. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Data ostatniego wyszukiwania: 27.10.2022 r.	133
Tabela 60. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid). Data ostatniego wyszukiwania: 27.10.2022 r.	134
Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Data ostatniego wyszukiwania: 27.10.2022 r..	134
Tabela 62. Wykluczone badania.	136
Tabela 63. Kwestionariusze oceny badań w skali Cochrane	137
Tabela 64. Ocena wiarygodności metodologicznej przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	145
Tabela 65. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed. Data wyszukiwania: 07.10.2022 r.	167
Tabela 66. Wykluczone badania.	169
Tabela 67. Koszt pojedynczej sesji według opinii ekspertów, NFZ oraz oszacowania własne Agencji	170