



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 106/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku  
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej  
z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień  
„Przeznaczszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) –  
protokoły rTMS i iTBS” jako świadczenia gwarantowanego

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień „Przeznaczszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) - protokoły rTMS i iTBS”, jako świadczeń gwarantowanych.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Depresja należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych, które według szacunków WHO (w 2015 roku) występowało u 40,3 mln osób w Europie. 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.*

*Przeznaczszkowa stymulacja magnetyczna (TMS, ang. transcranial magnetic stimulation) polega na oddziaływaniu na korę OUN silnym polem magnetycznym co wywołuje zmiany w pobudliwości neuronów. W celach terapeutycznych TMS stosowana jest w postaci serii bodźców (rTMS ang. repetitive transcranial magnetic stimulation) emitowanych z wysoką lub niską częstotliwością oraz w postaci salw bodźców (TBS, ang. theta burst stimulation). Zgodnie z KPZ, proponowanymi wskazaniem do stosowania TMS jest leczenie epizodu depresyjnego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ICD-10 F32.1, F32.2), opornego na leczenie oraz leczenie epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ICD-10 F33.1, F33.2) opornego na leczenie.*

Dowody naukowe

*Analizę kliniczną oparto na wynikach sześciu randomizowanych badań, przeprowadzonych u pacjentów z depresją oporną na leczenie (badanie*

*O'Reardon 2007, Blumberger 2018 – ciężka depresja TRD, w pozostałych badaniach średnie w skalach oceniających nasilenie depresji wskazują na ciężką depresję). W 3 badaniach RCT oceniano skuteczności i bezpieczeństwa rTMS w porównaniu z terapią pozorowaną ze wstrzymanym leczeniem farmakologicznym (O'Reardon 2007, George 2010, Croarkin 2021 – populacja młodzież w wieku 12-21 lat). W badaniach Blumberger 2018 (badanie typu non-inferiority) i Fitzgerald 2020 oceniono efektywność iTBS w porównaniu ze standardową terapią rTMS w połączeniu z kontynuacją leczenia farmakologicznego. W badaniu Kito 2019 oceniano skuteczność konwencjonalnego protokołu rTMS (37,5-minutowego) w porównaniu z protokołem skróconym (19-minutowego). Ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT w skali Cochrane oceniono na wysokie.*

*W badaniach RCT wykazano, że stosowanie rTMS w porównaniu z leczeniem pozorowanym wiązało się z istotną statystycznie przewagą w zakresie uzyskania remisji depresji ocenianej 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)). W przypadku odpowiedzi na leczenie istotne statystycznie różnice 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) Należy zwrócić uwagę, że remisja depresji jak i odpowiedź na leczenie oceniane po 2 i 4 tyg. terapii dały niejednoznaczne wyniki, w części przypadków nie różniąc się od terapii pozorowanej. Podobnie 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. W badaniach Blumberger 2018 i Fitzgerald 2020 oceniających skuteczności i bezpieczeństwa iTBS w porównaniu ze standardową terapią rTMS w połączeniu z kontynuacją leczenia farmakologicznego wykazano, że stosowanie 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.*

*W badaniu RCT Kito 2019, oceniającym skuteczności konwencjonalnego 37,5-minutowego vs 19-minutowego protokołu rTMS u pacjentów z opornym na leczenie epizodem depresyjnym nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania w zakresie remisji depresji, odpowiedzi na leczenie oraz nasilenia objawów depresji (standardowy rTMS – 60% wskaźnik odpowiedzi na leczenie; 19-min rTMS – 46,7%).*

*Należy zwrócić uwagę, że badania RCT zostały przeprowadzone z udziałem pacjentów z ciężką depresją oporną na leczenie. Brak jest także danych dotyczących stosowania protokołów TMS, jako terapii dodanej do farmakoterapii*

w populacji dorosłych. Istotny jest także fakt krótkich okresów obserwacji sięgających 8 tyg.

Profil działań niepożądanych związany ze stosowaniem rTMS jest akceptowalny. Najczęstszymi działaniami niepożądanyimi 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.

Do analizy klinicznej włączono także 3 przeglądy systematyczne (Vogel 2022, Majumder 2021 oraz HQO 2016), których wiarygodność, zgodnie ze skalą Amstar 2, określono jako niską i krytycznie niską.

W opracowaniu Vogel 2022 wskazuje się, że badania kliniczne potwierdzają korzyści z zastosowania rTMS u dorosłych pacjentów opornych na leczenie. Problemem pozostaje brak standaryzacji parametrów protokołów, czasu trwania leczenia i protokołów kontrolnych. Z kolei 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.

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.

Starsze rekomendacje (APA 2010, BAP 2015, WFSBP 2015) nie zalecały stymulacji rTMS w ciężkich zaburzeniach depresyjnych głównie ze względu na ograniczone dane kliniczne wskazujące na korzystny efekt stosowanej procedury. W nowszych wytycznych (CANMAT 2016, FABPN 2019, NICE 2015, VADoD 2022, DTTD 2022, CR 2018, KK 2021, PTP 2021, EBG 2020) wskazuje się na pozytywny efekt rTMS w monoterapii i/lub w skojarzeniu z farmakoterapią u dorosłych osób z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, nieodpowiadającymi na leczenie, gdy inne sposoby leczenia nie są możliwe lub dostępne. Rekomendacje wskazują na niewystarczające dane klinicznie dotyczące protokołu stymulacji iTBS w leczeniu ciężkich zaburzeń depresyjnych.

Ponadto, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) dopuściła rTMS w leczeniu depresji u dorosłych pacjentów, którzy nie uzyskali satysfakcjonującej odpowiedzi na co najmniej jedną linię wcześniejszego leczenia przeciwdepresyjnego podczas trwania obecnego epizodu choroby.

Eksperti kliniczni poproszeni o opinię w przedmiotowej sprawie są zgodni co do potrzeby finansowania rTMS (protokół standardowy) ze środków publicznych, zgadzając się w większości ze wnioskowanymi wskazaniem, opisanymi w Karcie Problemu Zdrowotnego. Ze względu na wykazaną równowagę kliniczną protokołu rTMS („Dash”) i protokołu standardowego eksperci uważają za zasadne finansowanie go ze środków publicznych. W przypadku protokołu iTBS

zwrócono uwagę (jeden ekspert) na wątpliwe i niejednoznaczne dowody skuteczności oraz rozbieżne opinie.

Według ekspertów głównymi argumentami przemawiającymi za finansowaniem rTMS jest bezpieczeństwo procedury, jej skuteczność w leczeniu depresji lekoopornej oraz łatwość stosowania. Procedura rTMS zdaniem ekspertów mogłaby stanowić uzupełnienie dla terapii elektrowstrząsami, która jest również stosowana w przypadku lekoopornych pacjentów z depresją ale równocześnie jest procedurą bardziej kosztowną i gorzej tolerowaną przez pacjentów.

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

#### Problem ekonomiczny

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

Większość analiz ekonomicznych wskazuje na dominację rTMS względem ECT; (Fitzgibbon 2020, Zhao 2018, Teng 2020) lub jej efektywność kosztową (Zemlényi 2022, Voigt 2017, HQO 2016) względem leczenia standardowego (farmakoterapia, i/lub ECT). Należy jednak zauważyć, że część analiz (Xie 2019, Ghasvand 2016, Vallejo-Torres 2015) wskazała dominację ECT względem rTMS (przy stosowaniu 10-15 sesji stymulacji rTMS).

Oszacowanie skutków finansowych realizacji świadczenia przeprowadzono dla populacji dorosłych ze zdiagnozowaną depresją lekooporną dla rocznego horyzontu czasowego. Prognozowana liczebność populacji (umiarkowana i ciężka TRD) ze wskazaniem do stosowania TMS w przyjętym rocznym horyzoncie czasowym wynosi 26 341 osób. W przypadku zawężenia populacji do ciężkiej TRD - 4 557 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.

Koszty wprowadzenia wnioskowanego świadczenia obejmującego całą populację docelową według oszacowań 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.

Koszty wprowadzenia wnioskowanego świadczenia obejmującego populację z ciężką TRD według oszacowań Agencji w roku 2023 wyniosą dla protokołu rTMS:

13,4 mln PLN – przy 20 sesjach, 19,4 mln PLN – przy 30 sesjach; dla protokołu iTBS: 9,5 mln PLN – przy 20 sesjach, 13,6 mln PLN – przy 30 sesjach.

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).

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).

#### Główne argumenty decyzji

Dostępne dane z badań klinicznych, rekomendacje kliniczne i opinie ekspertów, pomimo ograniczeń w zakresie danych klinicznych wskazują na możliwości stosowania rTMS u pacjentów z depresją oporną na leczenie. Brak jest jednakże danych dotyczących efektywności rTMS u pacjentów z umiarkowaną depresją, w związku z tym wskazane jest ograniczenia wskazania dla pacjentów z ciężką depresją z potwierdzoną lekoopornością. Dodatkowo, uwzględniając dostępne w chwili obecnej dane kliniczne, wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów w świadczeniu finansowane powinny być procedury rTMS (klasyczną i „dash”) z uwzględnieniem iTBS. Biorąc pod uwagę praktyczne możliwości realizacji świadczenia należy zweryfikować liczbę ośrodków szkolących (wraz z określeniem wymagań dla ośrodków szkolących) jak również liczbę aktualnie przeszkolonych lekarzy z zakresu rTMS.

#### Uwagi Rady

Rada stoi na stanowisku, iż technologia ta, w pierwszym okresie jej finansowania powinna być realizowana w poradniach przyszpitalnych psychiatrycznych i ew. oddziałach psychiatrycznych.

Po okresie wdrożenia świadczenie finansowane powinno być tylko w tych podmiotach leczniczych, które wykonują dużą liczbę tych zabiegów (zapewniającą niskie koszty efektu zdrowotnego).

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr: WS.420.9.2022 „Przeznaczskowa stymulacja magnetyczna (TMS) – protokoły rTMS oraz iTBS w leczeniu depresji odpornej na leczenie”. Data ukończenia: 18.11.2022 r.