



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ESKETAMINUM

INDICAȚIA: în asociere cu un SSRI sau un SNRI la adulții cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepressive în episodul depresiv curent moderat până la sever

Data depunerii dosarului

21.12.2023

Numărul dosarului

40419

PUNCTAJ: 82/75



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ESKETAMINUM

1.2. DC: Spravato 28 mg spray nazal soluție

1.3. Cod ATC: N06AX27

1.4. Data eliberării APP: 18 Decembrie 2019

1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	<i>spray nazal, soluție</i>	<i>spray nazal, soluție</i>	<i>spray nazal, soluție</i>
Concentrația	<i>28 mg</i>	<i>28 mg</i>	<i>28 mg</i>
Calea de administrare	<i>Administrare nazală</i>	<i>Administrare nazală</i>	<i>Administrare nazală</i>
Mărimea ambalajului	<i>Cutie cu 1 dispozitiv de spray nazal</i>	<i>Cutie cu 2 dispozitive de spray nazal</i>	<i>Cutie cu 3 dispozitive de spray nazal</i>

1.8. Preț conform O.M.S. 2408/2023, actualizat :

Denumire Comercială	<i>Spravato 28 mg spray nazal soluție</i>	<i>Spravato 28 mg spray nazal soluție</i>	<i>Spravato 28 mg spray nazal soluție</i>
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	<i>1 199,76 lei</i>	<i>1 985,05 lei</i>	<i>2 942,16 lei</i>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	<i>1 199,76 lei</i>	<i>992,53 lei</i>	<i>980,72 lei</i>

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

Spravato este indicat în asociere cu un SSRI sau un SNRI la adulții cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepresive în episodul depresiv curent moderat până la sever.

Doze și mod de administrare

Decizia de a prescrie Spravato trebuie luată de un psihiatru. Spravato este destinat auto-administrării de către pacient sub supravegherea directă a unui profesionist din domeniul sănătății. O cură de tratament constă în administrarea nazală a Spravato și o perioadă de observație ulterioară administrării. Atât administrarea cât și observația ulterioară administrării de Spravato trebuie efectuate într-un cadru clinic adecvat.



Evaluarea înainte de tratament

Înainte de administrarea Spravato, trebuie măsurată tensiunea arterială. Dacă tensiunea arterială la momentul inițial este ridicată, trebuie avute în vedere riscurile de creștere pe termen scurt a tensiunii arteriale și beneficiul tratamentului cu Spravato. Spravato nu trebuie administrat dacă o creștere a tensiunii arteriale sau intracraniene prezintă un risc major. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau respiratorii semnificative clinic sau instabile necesită măsuri suplimentare de precauție. La acești pacienți, Spravato trebuie administrat într-un cadru unde există echipamentul adecvat de resuscitare și profesioniști din domeniul sănătății instruiți în domeniul resuscitării cardiopulmonare.

Observația în perioada ulterioară administrării

După administrarea Spravato, tensiunea arterială trebuie reevaluată la aproximativ 40 de minute și ulterior conform indicațiilor clinice. Din cauza posibilității de sedare, disociere și tensiune arterială crescută, pacienții trebuie să fie monitorizați de un profesionist în domeniul sănătății până când vor fi considerați stabili din punct de vedere clinic și pregătiți să părăsească unitatea medicală.

Doze

Tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament

Dozele recomandate pentru Spravato în cazul Tulburării Depresive Majore rezistente la tratament sunt prezentate în Tabelul 1 și Tabelul 2 (adulți cu vârsta ≥ 65 ani). Se recomandă menținerea și în etapa de întreținere a aceleiași doze care i s-a administrat pacientului la sfârșitul etapei de inducție. Ajustările dozei trebuie efectuate în funcție de eficacitate și de tolerabilitatea la doza anterioară. În timpul etapei de întreținere, dozele de Spravato trebuie individualizate la cea mai redusă frecvență pentru a menține remisiunea/răspunsul.

Tabelul 1: Dozele recomandate pentru Spravato la adulți cu vârsta <65 ani cu Tulburare Depresivă Majoră rezistentă la tratament	
Etapa de inducție	Etapa de întreținere
Săptămânile 1-4: Doza de inițiere în ziua 1: 56 mg Dozele ulterioare: 56 mg sau 84 mg de două ori pe săptămână	Săptămânile 5-8: 56 mg sau 84 mg o dată pe săptămână Începând din săptămâna 9: 56 mg sau 84 mg la fiecare 2 săptămâni sau o dată pe săptămână
Dovezile privind beneficiul terapeutic trebuie evaluate la sfârșitul etapei de inducție pentru a stabili dacă este necesar tratamentul continuu.	Necesitatea administrării continue a tratamentului trebuie reanalizată periodic.

Tabelul 2: Dozele recomandate pentru Spravato la adulți cu vârsta ≥ 65 ani cu Tulburare Depresivă Majoră rezistentă la tratament	
Etapa de inducție	Etapa de întreținere
<p>Săptămânile 1-4: Doza de inițiere în ziua 1: 28 mg Dozele ulterioare: 28 mg, 56 mg sau 84 mg de două ori pe săptămână, toate modificările de doză trebuie să fie în trepte de 28 mg</p>	<p>Săptămânile 5-8: 28 mg, 56 mg sau 84 mg o dată pe săptămână, toate modificările de doză trebuie să fie în trepte de 28 mg</p> <p>Începând din săptămâna 9: 28 mg, 56 mg sau 84 mg la fiecare 2 săptămâni sau o dată pe săptămână, toate modificările de doză trebuie să fie în trepte de 28 mg</p>
<p>Dovezile privind beneficiul terapeutic trebuie evaluate la sfârșitul etapei de inducție pentru a stabili dacă este necesar tratamentul continuu.</p>	<p>Necesitatea administrării continue a tratamentului trebuie reanalizată periodic.</p>

După ameliorarea simptomelor de depresie, se recomandă tratamentul timp de cel puțin 6 luni.

Recomandări privind consumul de alimente și lichide înainte de administrare

Deoarece unii pacienți pot prezenta greață și vărsături după administrarea Spravato, pacienții trebuie sfătuiți să nu mănânce cu cel puțin 2 ore înainte de administrare și să nu consume lichide cu cel puțin 30 de minute înainte de administrare.

Corticosteroid nazal sau decongestionant nazal

Pacienții care necesită utilizarea unui corticosteroid nazal sau a unui decongestionant nazal în ziua administrării trebuie sfătuiți să nu le utilizeze cu o oră înainte de administrarea Spravato.

Omiterea uneia sau a mai multor sesiuni de tratament

Pacienții care au ratat sesiunea (sesiunile) de tratament în timpul primelor 4 săptămâni de administrare a tratamentului trebuie să continue programul de administrare existent. Pentru pacienții care suferă de Tulburare Depresivă Majoră rezistentă la tratament și care omit una sau mai multe sesiuni de tratament în timpul etapei de întreținere și prezintă o înrăutățire a simptomelor de depresie, conform evaluării clinice, se va lua în considerare revenirea la programarea anterioară de administrare a dozelor (vezi Tabelele 1 și 2).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

La pacienții vârstnici, doza inițială de Spravato pentru tratamentul Tulburării Depresive Majore rezistente la tratament este 28 mg esketamină (ziua 1, doza inițială, vezi Tabelul 2 de mai sus). Dozele ulterioare trebuie crescute treptat cu câte 28 mg până la 56 mg sau 84 mg, în funcție de eficacitate și tolerabilitate. Spravato nu a fost studiat la pacienții vârstnici ca tratament acut pe termen scurt al urgenței psihiatrice din cauza Tulburării Depresive Majore.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) sau moderată (Child-Pugh clasa B) nu este necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, doza maximă de 84 mg trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.



Spravato nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C). Nu se recomandă utilizarea la această populație de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă. Pacienții care fac dializă nu au fost studiați.

Pacienți japonezi și chinezi cu Tulburare Depresivă Majoră rezistentă la tratament

Eficacitatea Spravato la pacienții japonezi și chinezi a fost studiată, însă nu a fost stabilită.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Spravato la copii și adolescenți cu vârsta de 17 ani sau mai puțin nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Spravato nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta mai mică de 7 ani.

Mod de administrare

Spravato este exclusiv pentru uz nazal. Sprayul nazal este un dispozitiv de unică folosință prin care se administrează în total 28 mg de esketamină sub forma a două pulverizări (o pulverizare per nară). Pentru a preveni pierderea medicamentului, dispozitivul nu trebuie amorsat înainte de utilizare. Medicamentul este destinat administrării de către pacient sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății, cu ajutorul unui dispozitiv (pentru o doză de 28 mg), a două dispozitive (pentru o doză de 56 mg) sau a trei dispozitive (pentru o doză de 84 mg), la interval de 5 minute de la o utilizare la alta.

Strănutul după administrare

Dacă pacientul strănută imediat după administrare, nu trebuie utilizat un dispozitiv înlocuitor.

Două pulverizări consecutive în aceeași nară

Dacă administrarea se face în aceeași nară, nu trebuie folosit un dispozitiv de înlocuire. Întreruperea tratamentului cu Spravato nu necesită scăderea frecvenței de administrare; datele din studiile clinice arată că riscul de apariție a simptomelor de sevraj este mic.

PRECIZARE DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania JOHNSON&JOHNSON ROMANIA SRL a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ESKETAMINUM și DC SPRAVATO 28 mg spray nazal soluție, pentru indicația „*Spravato este indicat în asociere cu un SSRI sau un SNRI la adulții cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepresive în episodul depresiv curent moderat până la sever*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 24 Iunie 2020, a acordat un **beneficiu terapeutic scăzut**, favorabil rambursării medicamentului cu DC Spravato 28 mg (esketamina) pentru indicația: *”în asociere cu un SSRI sau un SNRI, la pacienții adulți sub 65 de ani cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite, din două clase diferite, în timpul episodului depresiv curent sever și în cazul contraindicației sau rezistenței la terapia electroconvulsivă sau pentru pacienții care nu au acces la acesta sau care au refuzat-o”* și un **beneficiu terapeutic insuficient**, nefavorabil rambursării pentru restul indicației terapeutice.

Locul în strategia terapeutică:

Managementul depresiei rezistente la tratament necesită un consult de specialitate, însă până în prezent nu există un consens privind strategia terapeutică. Recomandările oficiale la nivel național, emise de Asociația Franceză de Psihiatrie Biologică și Neuropsihofarmacologie (AFPBN) și fundația FondaMental, au fost publicate în principal în 2017 și oferă detalii despre strategia terapeutică în caz de eșec al tratamentului antidepresiv.

Caracterul rezistent al unui episod depresiv tipic (EDT) necesită un diagnostic detaliat, realizat de un specialist pentru a exclude orice pseudorezistență și a confirma direcția tratamentului. În cazul unui răspuns insuficient la tratamentul de primă linie, se recomandă optimizarea dozei prin creșterea acesteia sau schimbarea antidepresivului. Potențarea tratamentului antidepresiv prin adăugarea de săruri de litiu, triiodotironină (T3) sau antipsihotice (aripiprazol, quetiapină) în regim off-label, reprezintă o opțiune terapeutică în caz de răspuns parțial la tratamentul inițial. Asocierea unui al doilea antidepresiv, cum ar fi agoniștii alfa-2 (mirtazapina sau mianserina), este posibilă în caz de răspuns parțial la tratamentul inițial, luând în considerare interacțiunile și contraindicațiile posibile. Adăugarea psihoterapiei la tratamentul antidepresiv este eficientă și în contextul EDT moderat-rezistent.

În cazul unui episod depresiv sever se recomandă spitalizarea. În cazurile de depresie rezistentă severă, există metode alternative de tratament fără medicamente, cum ar fi terapia electroconvulsivă sau stimularea magnetică transcraniană.

Locul medicamentului:

SPRAVATO (esketamina), în asociere cu un SSRI sau un SNRI, constituie o alternativă la pacienții adulți sub 65 de ani pentru tratamentul episoadelor depresive rezistente și care nu au răspuns la cel puțin două antidepresive diferite din două clase diferite în timpul episodului depresiv curent sever și în cazul contraindicației sau rezistenței la terapia electroconvulsivă sau pentru pacienții care nu au acces la acesta sau care au refuzat-o.

În alte situații clinice acoperite de Autorizația de punere pe piață, SPRAVATO (esketamina) nu își are locul în strategia terapeutică.

Având în vedere riscurile de apariție a efectelor adverse în perioada post-administrare a SPRAVATO 28 mg (esketamina), în special sedarea, amețelile și hipertensiunea arterială, Comisia reamintește, că în conformitate cu RCP-ul medicamentului, pacienții trebuie monitorizați în mod adecvat în perioada imediat următoare administrării, care are loc numai în spital. În special, tensiunea arterială trebuie reevaluată la aproximativ 40 de minute după administrare, iar personalul medical trebuie să evalueze, după fiecare ședință de tratament, starea clinică a pacientului înainte de a părăsi mediul medical.

Comisia consideră că SPRAVATO (esketamină), în asociere cu un SSRI sau un SNRI, nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în strategia terapeutică pentru gestionarea pacienților adulți sub 65 de ani cu episoade depresive caracterizate ca rezistente care nu au răspuns la cel puțin două antidepresive diferite din două clase diferite în timpul episodului depresiv curent sever și în cazul contraindicației sau rezistenței la terapia electroconvulsivă sau pentru pacienții care nu au acces la acesta sau care au refuzat-o.

Populația țintă pentru SPRAVATO (esketamină) poate fi estimată la maximum 29.000 de pacienți noi pe an.

2.2. NICE

Pe site-ul NICE a fost publicat în data de 14 Decembrie 2022 raportul de evaluare nr. TA854, pentru medicamentul Esketamina, având indicația precizată la punctul 1.9. Conform acestuia:

1.1 Esketamina spray nazal în asociere cu un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (SSRI) sau un inhibitor al recaptării noradrenalinei și serotoninei (SNRI) **nu este recomandată**, în cadrul autorizației sale de punere pe piață, pentru depresia rezistentă la tratament care nu a răspuns la cel puțin 2 antidepresive diferite în episodul depresiv curent, moderat până la sever la adulți.

1.2 Această recomandare nu are scopul de a afecta tratamentul cu esketamină început în cadrul NHS înainte de publicarea acestui ghid. Persoanele care primesc tratament în afara acestei recomandări pot continua fără modificări la aranjamentele de finanțare existente pentru ei, aflate în vigoare înainte de publicarea acestui ghid, până când ei și clinicianul lor NHS consideră că este potrivit să îl întrerupă.

Argumentele Comisiei

Compania a poziționat sprayul nazal cu esketamină pentru persoanele care au beneficiat anterior de cel puțin 3 tratamente cu antidepresive, cu sau fără alt tratament precum litiu sau un medicament antipsihotic. Aceasta este mai restrânsă decât autorizația de punere pe piață și de asemenea, modul în care experții clinici au sfătuit că esketamina ar fi probabil utilizată în practica NHS.

Dovezile clinice pentru această abordare sunt incerte, deoarece se bazează pe un număr mic de participanți din studiile clinice complete. Totuși, acestea sugerează că, pentru persoanele care au beneficiat de cel puțin 3 antidepresive, cu sau fără alte tratamente, esketamina în asociere cu un SSRI sau SNRI este probabil mai eficientă



decât placebo cu un SSRI sau SNRI. Deoarece studiile au fost de scurtă durată, beneficiile pe termen lung ale esketaminei sunt incerte.

2.3. SMC

Conform raportului de evaluare nr. SMC2258 publicat pe site-ul SMC în data de 07 Septembrie 2020, medicamentul Esketamina (DC SPRAVATO), cu indicația precizată la punctul 1.9, **este recomandat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland**. Acest aviz se aplică numai în contextul unei scheme de acces pentru pacienți aprobate de NHSScotland care oferă rezultatele de cost eficiență pe baza cărora a fost luată decizia sau un preț de listă care este echivalent sau mai mic.

Tulburarea depresivă majoră (TDM) este o tulburare frecventă recidivantă/remisivă. În Scoția, se estimează că TDM afectează în orice moment 11% din populație. Aproximativ o treime dintre pacienții cu TDM nu vor obține remisie după primul sau al doilea curs de tratament folosind medicamentele aprobate în prezent, evidențiind necesitatea dezvoltării de noi terapii. În prezent, nu există medicamente autorizate în mod special pentru depresia rezistentă la tratament.

2.4. IQWIG/G-BA

Conform deciziei G-BA din data de 21 Septembrie 2023, emise ca urmare a raportului de evaluare IQWIG nr. 1573 (A23-18) din data de 12 Iunie 2023 și a addendumului nr.1614 (A23-75) din 11 august 2023, pentru medicamentul Spravato (Esketamina), în indicația de la punctul 1.9, au fost identificate următoarele terapii de comparație: potențarea cu litiu, potențarea cu quetiapină cu eliberare prelungită sau asocierea de două medicamente antidepresive.

În Decizia G-BA se menționează **un indiciu de beneficiu suplimentar considerabil** în cazul tratamentului cu esketamina față de quetiapina cu eliberare prelungită. Populația eligibilă pentru tratamentul adulților cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepresive în episodul depresiv curent moderat până la sever este estimată între 317,000 și 505,000 de pacienți.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ESKETAMINUM și DC SPRAVATO 28 mg spray nazal soluție este compensat pentru indicația de la punctul 1.9 în **18 țări**, cuprinzând state membre ale Uniunii Europene (Belgia, Bulgaria, Croația, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Polonia, Slovacia, Suedia, Spania, Luxemburg, și Olanda) și Marea Britanie.

3. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

TULBURAREA DEPRESIVĂ MAJORĂ REZISTENTĂ LA TRATAMENT (EPAR SPRAVATO)

Tulburarea depresivă majoră (TDM) este principala cauză de dizabilitate la nivel mondial conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și este asociată cu o reducere a speranței de viață cu 10 ani. Potrivit ultimelor estimări ale OMS, peste 300 de milioane de persoane din întreaga lume, inclusiv 40,2 milioane în Europa și 17,5 milioane în SUA, trăiesc cu depresie, o creștere de peste 18% între 2005 și 2015. Doar aproximativ două treimi dintre pacienți cu TDM sunt capabili să obțină remisia după primul sau al doilea curs de tratament folosind medicamentele aprobate în prezent. Ratele de remisie după etapele ulterioare ale terapiei sunt mai mici (aproximativ 13%), iar recăderile sunt într-o rată mai mare și apar mai repede. Pacienții care nu au răspuns la cel puțin 2 tratamente diferite de antidepressive, la o doză adecvată pentru o durată adecvată, în episodul depresiv curent, sunt considerați a avea depresie rezistentă la tratament (DRT).

În ciuda numeroaselor opțiuni de tratament disponibile pentru TDM, până la o treime dintre pacienți nu răspund adecvat, iar până la 20% sunt considerați non-răspunzători, chiar și cu o complianță bună și dozaj adecvat. Astfel, există o nevoie clară pentru soluții noi pentru pacienții care nu obțin un răspuns suficient de la terapiile antidepressive moderne. Tabloul clinic al depresiei rezistente la tratament este frecvent întâlnit în practica de zi cu zi.

EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC

Depresia este în prezent una dintre cele mai invalidante afecțiuni medicale la nivel global, iar OMS preconizează că va deveni cea mai importantă boală în Europa și în lume până în 2030. Tulburarea depresivă majoră (TDM), una dintre cele mai comune tulburări psihiatrice, reprezintă a patra cauză de povară globală a bolii și afectează aproximativ 15% din populația generală. Mai multe meta-analize efectuate recent în Europa, Asia, America de Nord și de Sud și Australia au indicat că prevalența MDD pe 12 luni este situată între 4,1% și 4,6%, în timp ce estimările recente din SUA indică o prevalență de 6,7% (prevalența generală la 12 luni a episodului depresiv major în rândul adulților din SUA).

Conform cifrelor de la OMS, în fiecare an, 25% din populație suferă de depresie sau anxietate, iar tulburările neuropsihiatrice reprezintă 19,5% din povara bolii în regiunea europeană și 26% în țările Uniunii Europene (UE). Aceste tulburări reprezintă până la 40% din anii trăiți cu dizabilitate, având depresia ca principală cauză și până la 50% din concediile pentru boli cronice sunt datorate depresiei/anxietății.

MANAGEMENT

Deși există numeroase opțiuni de farmacoterapie antidepressivă orală disponibile la nivel global, toate aceste medicamente acționează în principal prin modularea sistemului monoaminergic și necesită câteva săptămâni pentru a produce un efect clinic complet asupra simptomelor depresiei. Tratamentele convenționale din ultimele cinci decenii

au vizat neurotransmițătorii monoaminergici, cum ar fi inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI) și inhibitorii recaptării serotoninei-norepinefrinei (SNRI).

Există msi multe publicații care abordează definiția și tratamentele potențiale ale depresiei rezistente la tratament. De exemplu, quetiapina cu eliberare prelungită (Seroquel XR) este aprobată ca tratament suplimentar pentru episoadele depresive majore la pacienții cu TDM care au avut un răspuns suboptim la monoterapia cu antidepresive; totuși, populația a fost definită diferit față de o populație rezistentă la tratament.

Deși o combinație de olanzapină-fluoxetină (Symbyax®) a fost aprobată în SUA, în prezent nu există un produs medicamentos autorizat specific pentru tratamentul depresiei rezistente la tratament disponibil în Europa. În ghidul european privind investigarea clinică a produselor medicamentoase în tratamentul depresiei (EMA/CHMP/185423/2010 Rev. 2), sunt recunoscute dificultățile chiar și în elaborarea conceptuală și definirea criteriilor clare pentru răspunsul incomplet și rezistența la tratament, împreună cu indisponibilitatea tratamentelor specifice aprobate pentru această afecțiune.

Potrivit Ghidului UE privind depresia (EMA/CHMP/185423/2010 Rev. 2, 30 mai 2013), pacienții care nu au răspuns la cel puțin două tratamente antidepresive diferite, administrate într-o doză și pentru o durată adecvată în episodul depresiv actual, sunt considerați a avea depresie rezistentă la tratament.

Având în vedere:

- ❖ definiția comparatorului conform O.M.S. 861/2014, Anexa 1, Art.1, lit.c):

"comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;"

- ❖ lipsa altor medicamente cu aceeași indicație aprobată ca a medicamentului evaluat din HG 720/2008



putem afirma că medicamentul cu DCI ESKETAMINUM și DC SPRAVATO 28 mg spray nazal soluție reprezintă **singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă** în indicația: *"în asociere cu un SSRI sau un SNRI la adulții cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepresive în episodul depresiv curent moderat până la sever"*.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Conform datelor disponibile în EPAR SPRAVATO, pentru pacienții *adulți cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepresive în episodul depresiv curent moderat până la sever* nu rezultă o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Spravato spray nazal au fost studiate în cinci studii clinice de fază 3 la pacienții adulți (între 18 și 86 de ani) cu depresie rezistentă la tratament (DRT) care au îndeplinit criteriile DSM-5 pentru tulburare depresivă majoră și nu au răspuns la cel puțin două tratamente antidepresive orale (AD) administrate în dozele și pe perioadele corespunzătoare în episodul depresiv major curent. Au fost înrolați 1833 de pacienți adulți, din care 1601 au fost expuși la Spravato.

Ratele de răspuns și de remisiune

Răspunsul a fost definit ca o scădere $\geq 50\%$ a scorului total MADRS de la momentul inițial al etapei de inducție. Pe baza scăderii scorului total MADRS față de momentul inițial, procentul de pacienți din studiile TRD3001, TRD3002 și TRD3005 care au demonstrat răspuns la Spravato plus tratament cu AD oral a fost mai mare decât pentru AD oral plus spray nazal placebo pe toată durata etapei de inducție în regim dublu-orb de 4 săptămâni. Remisiunea a fost definită ca scor total MADRS ≤ 12 . În toate cele trei studii, o proporție mai mare de pacienți tratați cu Spravato plus AD oral erau în remisiune la sfârșitul etapei de inducție în regim dublu-orb de 4 săptămâni decât în cazul administrării de AD oral plus spray nazal placebo.



Depresie rezistentă la tratament - studii de lungă durată

Studiu privind prevenția recăderilor

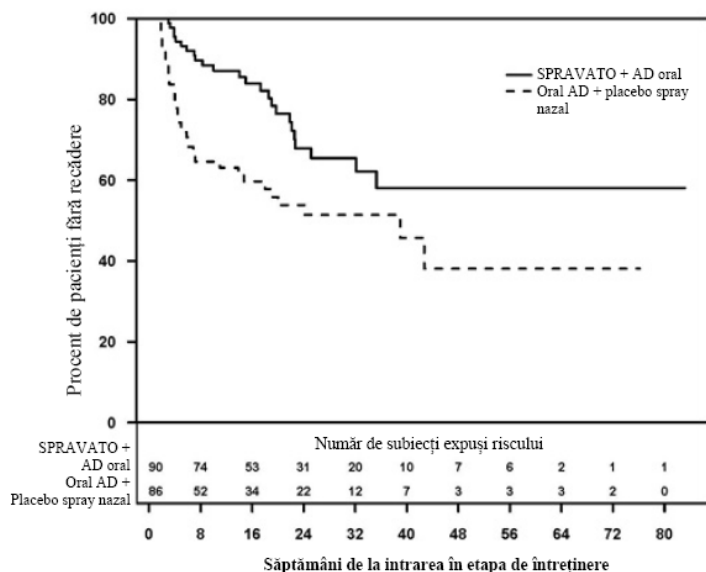
Menținerea eficacității antidepressivelor a fost demonstrată în cadrul unui studiu privind prevenția recăderii. Studiul SUSTAIN-1 (TRD3003) a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, pe grupuri paralele, controlat activ, de lungă durată privind prevenirea recăderii. Rezultatul primar folosit pentru evaluarea prevenirii recăderii depresiei a fost măsurat ca timpul până la recădere. În total au fost înrolați 705 pacienți; 437 au fost înrolați direct, 150 au fost transferați din TRD3001 și 118 din TRD3002. Pacienților înrolați direct li s-a administrat Spravato (56 mg sau 84 mg de două ori pe săptămână) plus AD oral în cadrul etapei de inducție în regim deschis cu durata de 4 săptămâni. La sfârșitul etapei de inducție în regim deschis, 52% dintre pacienți erau în remisiune (scor total MADRS ≤ 12) și 66% răspuseseră la tratament (îmbunătățire $\geq 50\%$ a scorului total MADRS). Pacienții care au răspuns la tratament (455) au fost tratați în continuare cu Spravato plus AD oral într-o etapă de optimizare cu durata de 12 săptămâni. După etapa de inducție, pacienții au primit Spravato săptămânal timp de 4 săptămâni, iar începând cu săptămâna 8 a fost utilizat un algoritm (bazat pe MADRS) pentru a determina frecvența de dozare; pacienții aflați în remisiune (adică, scorul total MADRS a fost ≤ 12) au primit dozele la fiecare două săptămâni; cu toate acestea, dacă scorul total MADRS a crescut la > 12 , frecvența a fost crescută la doze săptămânale în următoarele 4 săptămâni, cu scopul de a menține cea mai mică frecvență de administrare a dozelor pentru pacient pentru menținerea răspunsului/remisiunii. La sfârșitul celor 16 săptămâni ale perioadei de tratament, pacienții în remisiune stabilă ($n=176$) sau cu răspuns stabil ($n=121$) au fost randomizați să continue sau să oprească tratamentul cu Spravato și să treacă la cel cu spray nazal placebo. Remisiunea stabilă a fost definită ca scor total MADRS ≤ 12 în cel puțin 3 din ultimele 4 săptămâni ale etapei de optimizare, iar răspunsul stabil a fost definit ca o scădere $\geq 50\%$ a scorului total MADRS față de momentul inițial în ultimele 2 săptămâni ale etapei de optimizare, dar nu în remisiunea stabilă.

Remisiune stabilă

Pacienții aflați în remisiune stabilă care au continuat tratamentul cu Spravato plus AD oral au avut un timp semnificativ mai lung până la recăderea simptomelor depresive decât pacienții care luau AD oral nou inițiat (SNRI: duloxetină, venlafaxină cu eliberare prelungită; SSRI: escitalopram, sertralină) plus spray nazal placebo (Figura 1). Recăderea a fost definită ca scor total MADRS ≥ 22 timp de 2 săptămâni consecutive sau spitalizare pentru agravarea depresiei sau orice alt eveniment relevant clinic care indică recădere. Timpul mediu până la recădere pentru grupul de tratament cu un AD oral nou inițiat (SNRI: duloxetină, venlafaxină cu eliberare prelungită; SSRI: escitalopram, sertralină) plus spray nazal placebo a fost de 273 de zile, în timp ce mediana nu a putut fi estimată pentru Spravato plus AD oral, deoarece acest grup nu a atins niciodată o rată de recidivă de 50%.

Pentru pacienții în remisiune stabilă, rata recăderii pe baza estimărilor Kaplan-Meier în etapa de monitorizare în regim dublu-orb de 12 și 24 de săptămâni a fost de 13% și 32% pentru Spravato și de 37% și, respectiv, 46% pentru spray nazal placebo.

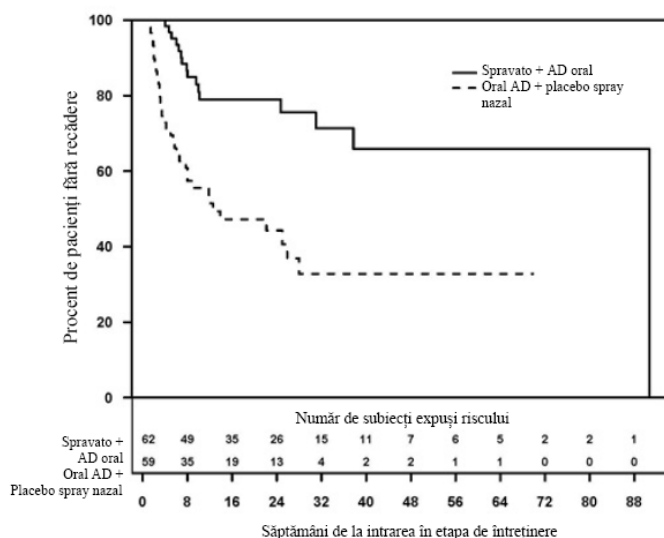
Figura 1: Timpul până la recădere la pacienții aflați în remisiune stabilă în studiul TRD3003 (set complet de analiză)



Răspuns stabil

Rezultatele privind eficacitatea au fost, de asemenea, consecvente pentru pacienții care au avut un răspuns stabil și care au continuat tratamentul cu Spravato plus AD oral; pacienții au avut un timp semnificativ mai lung până la recăderea simptomelor depresive decât pacienții care luau un AD oral nou inițiat (SNRI: duloxetină, venlafaxină cu eliberare prelungită; SSRI: escitalopram, sertralină), plus spray nazal placebo (Figura 2). Mediana timpului până la recădere pentru grupul de tratament cu un AD oral nou inițiat (SNRI: duloxetină, venlafaxină cu eliberare prelungită; SSRI: escitalopram, sertralină) plus spray nazal placebo (88 de zile) a fost mai scurt comparativ cu grupul de tratament cu Spravato plus AD oral (635 zile).

Figura 2: Timpul până la recădere la pacienții cu răspuns stabil în studiul TRD3003 (set complet de analiză)



Pentru pacienții în remisiune stabilă, rata recăderii pe baza estimărilor Kaplan-Meier în etapa de monitorizare în regim dublu-orb de 12 și 24 de săptămâni a fost de 21% și 21% pentru Spravato și de 47% și, respectiv, 56% pentru spray nazal placebo.

Astfel, putem afirma că medicamentul cu DCI ESKETAMINUM și DC SPRAVATO 28 mg spray nazal soluție reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă, pentru care tratamentul determină menținerea remisiunii, pe o durată mai mare de 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform datelor publicate pe site-ul OrphaNet depresia rezistentă la tratament nu este clasificată ca fiind o afecțiune rară.

PRECIZARE DETM

Medicamentul cu DCI ESKETAMINUM și DC SPRAVATO 28 mg spray nazal soluție a mai fost evaluat de DETM pentru indicația specificată la punctul 1.9, iar raportul de evaluare a fost modificat ca urmare a recomandărilor Comisiei de soluționare a Contestațiilor. În cadrul ședinței din data de 10.11.2021, Comisia de soluționare a Contestațiilor a solicitat punctul de vedere al Comisiei de Psihiatrie din cadrul Ministerului Sănătății privind încadrarea indicației medicamentului cu DCI Esketaminum ca boală rară. Răspunsul primit din partea Comisiei de Specialitate, transmis către ANMDMR și înregistrat cu numărul 68212c în data de 21.03.2022, menționează următoarele:

Referindu-ne strict la stadiul evolutiv, prezentăm în continuare câteva argumente utile în raport cu criteriile din tabel:

1. Conform datelor de statistică și celor proiectate, prevalența națională a acestui stadiu evolutiv ar fi de 3,5-4,5/10000 locuitori (*sub 5/10000 persoane*)
2. Riscul de suicid în cazul tulburării depresive rezistente la tratament este de 7 ori mai mare față de media patologiei de bază (*pune în pericol viața*)
3. Funcționarea globală este sever afectată în cazul tulburării depresive rezistente la tratament (*afecțiune cronic debilitantă*)

Precizăm faptul că DETM a parcurs referințele bibliografice indicate în adresa Comisiei de Specialitate și nu a identificat cifrele de prevalență propuse de către aceasta. Cu toate acestea, DETM va lua în considerare răspunsul Comisiei de Specialitate și va acorda cele 10 puncte corespunzătoare subpunctului 4.3.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr.7 Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj	
	S1	S2
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7	-
1.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	-	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP , din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie		
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni		0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni		10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale		10
TOTAL	82	75

LEGENDĂ:

S1 - segmentul 1, astfel cum a fost evaluat și punctat de HAS: *"în asociere cu un SSRI sau un SNRI, la pacienții adulți sub 65 de ani cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite, din două clase diferite, în timpul episodului depresiv curent sever și în cazul contraindicației sau rezistenței la terapia electroconvulsivă sau pentru pacienții care nu au acces la acesta sau care au refuzat-o"*

S2 – segmentul 2, restul indicației terapeutice

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ESKETAMINUM și DC SPRAVATO 28 mg spray nazal soluție, pentru indicația *„Spravato este indicat în asociere cu un SSRI sau un SNRI la adulții cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepressiv în episodul depresiv curent moderat până la sever”*, **întrunește punctajul de:**

- **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, pentru segmentul de pacienți **adulți sub 65 de ani cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite, din două clase diferite, în timpul episodului depresiv curent sever.**
- **includere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate pentru segmentul reprezentat de pacienții care nu se încadrează în categoria: ***"adulți sub 65 de ani cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite, din două clase diferite, în timpul episodului depresiv curent sever"***.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață, prin reprezentantul său din România, a depus la dosar declarația de exprimare a intenției de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

7. RECOMANDĂRI

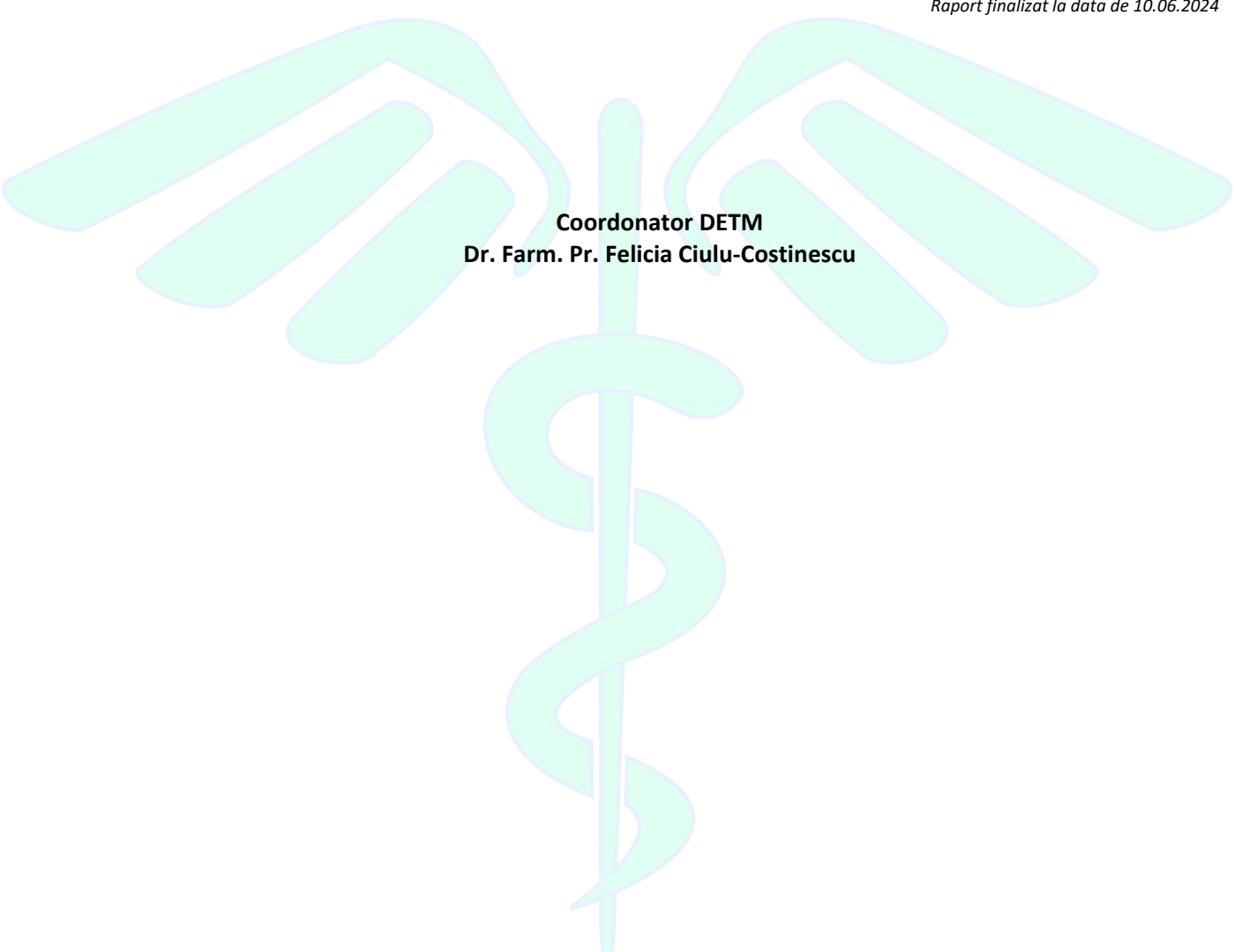
Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI ESKETAMINUM și DC SPRAVATO 28 mg spray nazal soluție, pentru indicația: *„Spravato este indicat în asociere cu un SSRI sau un SNRI la adulții cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepressiv în episodul depresiv curent moderat până la sever”*.



Referințe bibliografice :

1. RCP Spravato (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221209157561/anx_157561_ro.pdf)
2. EPAR Spravato (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spravato-epar-public-assessment-report_en.pdf)
3. AVIZ HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191469/fr/spravato-esketamine)
4. NICE Guidance (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta854>)
5. SMC Advice (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5353/esketamine-spravato-final-august-2020docx-for-website.pdf>)
6. Raport IQWiG (<https://www.iqwig.de/projekte/a23-18.html>)
7. AVIZ G-BA (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/931/>)
8. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat
9. H.G. Nr. 720/2008 republicată
10. O.M.S. 2408/2023.

Raport finalizat la data de 10.06.2024



Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu