



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ESKETAMINUM

**INDICAȚIE:** *în episodul depresiv curent moderat până la sever în asociere cu un ISRS sau un IRSN la adulții cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament, care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepresive*

Data depunerii dosarului

14.02.2025

Numărul dosarului

9953

**Adăugarea unui nou segment populațional**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Esketaminum  
1.2. DC: Spravato 28 mg spray nazal soluție  
1.3. Cod ATC: N06AX27  
1.4. Data primei autorizări: 18 Decembrie 2019  
1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgie  
1.6. Tip DCI: cunoscut  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

|                              |                                                                                                                        |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Forma farmaceutică</b>    | <b>spray nazal soluție</b>                                                                                             |
| <b>Concentrații</b>          | <b>28 mg</b>                                                                                                           |
| <b>Calea de administrare</b> | <b>nazală</b>                                                                                                          |
| <b>Mărimea ambalajului</b>   | Cutie cu 3 dispozitive de spray nazal<br>Cutie cu 2 dispozitive de spray nazal<br>Cutie cu 1 dispozitiv de spray nazal |

- 1.8. Preț conform OMS nr. 5.994 din 16 decembrie 2024, cu modificările și completările ulterioare

|                                                                   |                                    |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>              | <b>2879,31 lei (3 dispozitive)</b> |
|                                                                   | <b>1943,26 lei (2 dispozitive)</b> |
|                                                                   | <b>988,46 lei (1 dispozitiv)</b>   |
| <b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b> | <b>959,77 lei (3 dispozitive)</b>  |
|                                                                   | <b>971,63 lei (2 dispozitive)</b>  |
|                                                                   | <b>988,46 lei (1 dispozitiv)</b>   |

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Spravato

**Spravato este indicat în episodul depresiv curent moderat până la sever în asociere cu un ISRS sau un IRSN la adulții cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament, care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepressive.**

Înainte de administrarea Spravato, trebuie măsurată tensiunea arterială.

Dacă tensiunea arterială la momentul inițial este crescută, trebuie avute în vedere riscurile de creștere pe termen scurt a tensiunii arteriale și beneficiul tratamentului.

Medicamentul 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, medicamentul 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**

Dozele recomandate în cazul Tulburării Depresive Majore rezistente la tratament sunt prezentate în Tabelul 1 și Tabelul 2 (adulți cu vârsta  $\geq 65$  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 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**

| <b>Etapa de inducție</b>                                                                                                                          | <b>Etapa de întreținere</b>                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Săptămânile 1-4:</b><br>Doza de inițiere în ziua 1: 56 mg<br>Dozele ulterioare: 56 mg sau 84 mg de două ori pe săptămână                       | <b>Săptămânile 5-8:</b><br>56 mg sau 84 mg o dată pe săptămână<br><br><b>Începând din săptămâna 9:</b><br>56 mg sau 84 mg la interval de 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  $\geq 65$  ani cu Tulburare Depresivă Majoră rezistentă la tratament**

| <b>Etapa de inducție</b>                                                                                                                                                                       | <b>Etapa de întreținere</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Săptămânile 1-4:</b><br>Doza de inițiere în ziua 1: 28 mg<br>Dozele ulterioare: 28 mg, 56 mg sau 84 mg de două ori pe săptămână, toate modificările dozei trebuie să fie în trepte de 28 mg | <b>Săptămânile 5-8:</b><br>28 mg, 56 mg sau 84 mg o dată pe săptămână, toate modificările dozei trebuie să fie în trepte de 28 mg<br><br><b>Începând din săptămâna 9:</b><br>28 mg, 56 mg sau 84 mg la interval de 2 săptămâni sau o dată pe săptămână, toate modificările dozei trebuie să fie în trepte de 28 mg |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                   |

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

### **Mod de administrare**

Acest medicament este exclusiv pentru administrare nazală. 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.

### **Strănut 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 nu necesită scăderea frecvenței de administrare; datele din studiile clinice arată că riscul de apariție a simptomelor de sevraj este mic.

### **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 esketamină 28 mg (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 determinate de Tulburarea Depresivă Majoră.

#### **➤ 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 grupă 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 incluși în studii.

#### **➤ Copii și adolescenți**

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

### **Mecanism de acțiune**

Esketamina este enantiomerul S al ketaminei racemice. Este un antagonist neselectiv, necompetitiv al receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA), un receptor ionotrop al glutamatului. Prin antagonismul față de receptorul NMDA, esketamina produce o creștere tranzitorie a cantității de glutamat eliberate, ceea ce conduce la creșterea stimulării receptorului de acid  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolpropionic (AMPA) și, ulterior, la creșterea semnalizării neurotrofice, care poate contribui la restabilirea funcției sinaptice în regiunile creierului implicate în reglarea stării de spirit și a comportamentului emoțional. Restabilirea neurotransmisiei dopaminergice în regiunile creierului implicate în recompensă și motivație și scăderea stimulării regiunilor cerebrale implicate în anhedonie pot contribui la producerea unui răspuns rapid.

### **Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă, ketamină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. din RCP
- Pacienți pentru care creșterea tensiunii arteriale sau a presiunii intracraniene prezintă un risc major:
  - Pacienții cu boală vasculară anevrismală (inclusiv la nivel intracranian, toracic sau al aortei abdominale sau al arterelor periferice).
  - Pacienți cu antecedente de hemoragie intracerebrală.
  - Eveniment cardiovascular recent (în ultimele 6 săptămâni), inclusiv infarct miocardic (IM).

### **PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE**

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Johnson & Johnson România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Esketaminum și DC Spravato 28 mg spray nazal soluție pentru indicația terapeutică: „*Spravato este indicat în episodul depresiv curent moderat până la sever în asociere cu un ISRS sau un IRSN la adulții cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament, care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepresive,*” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare - „*Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate,*” respectiv adăugarea unui nou segment populațional.

### **PRECIZARE SETS PRIVIND SEGMENTUL POPULAȚIONAL DE PACIENȚI SOLICITAT DE CĂTRE REPREZENTANTUL DAPP ÎN CADRUL DOSARULUI CU NR. 9953/2025**

Reprezentantul DAPP a solicitat prin depunerea dosarului 9953/2025 adăugarea unui segment de pacienți la populația de pacienți pentru care a fost emisă Decizia Președintelui ANMDMR cu nr. 686 din data de 25.06.2024, de includere necondiționată a medicamentului Esketaminum în Listă. Populația de pacienți din Decizia amintită este reprezentată de: „*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,*”.

Conform documentelor depuse de către reprezentantul DAPP în dosarul cu nr. 9953/2025, segmentul de pacienți 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,, reprezintă populația de pacienți pentru care a fost solicitată evaluarea în vederea rambursării medicamentului Spravato.

Precizăm că indicația din RCP Spravato a fost actualizată în data de 22 august 2024, comparativ cu indicația din RCP aprobat la data de 20 iunie 2024.

Indicația aprobată în 20 iunie 2024 a fost: „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 antidepressive în episodul depresiv curent moderat până la sever.,,

## **2. STATUT DE COMPENSARE ACTUAL AL MEDICAMENTULUI CU DCI ESKETAMINUM**

Conform Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizate pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu DCI Esketaminum este listat în P11.2: Tulburare depresivă majoră, la SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, din cadrul SUBLISTEI C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. La data întocmirii acestui raport, medicamentul Esketaminum are alocat simbolurile „\*\*,, și „Ω,,.

Protocolul terapeutic aferent DCI Esketaminum listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat aflat în vigoare la data întocmirii acestui raport, este următorul:

„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 347 cod (N06AX27): DCI ESKETAMINUM\*)

\*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

### **I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)**

**Tratamentul tulburării depresive majore rezistente la tratament, în asociere cu un SSRI sau un SNRI, la adulții care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepressive în episodul depresiv curent moderat până la sever.**

### **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

#### **1. Criterii de includere**

- Diagnostic confirmat de depresie rezistentă la tratament, lipsa contraindicațiilor majore constatată clinic și anamnestic, disponibilitate de prezentare într-o unitate sanitară de specialitate pentru administrarea tratamentului și monitorizare post-administrare, conform graficului de administrare.

#### **2. Criterii de excludere**

- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranță la tratament, efecte secundare și/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, contraindicații majore, vârsta sub 18 ani, pacienți cu insuficiență hepatică (severă) Clasa C Child-Pugh.



### **III. Tratament**

*Administrarea tratamentului se face în două etape, doar într-un cadru clinic adecvat:*

#### **1. Etapa de inducție: săptămânile 1-4**

*- În ziua 1 se administrează doza de inițiere. Dozele ulterioare vor fi administrate de două ori pe săptămână.*

#### **2. Etapa de întreținere: începând cu săptămâna 5**

*- Pe parcursul săptămânilor 5-8, tratamentul va fi administrat o dată pe săptămână. Începând cu săptămâna 9, tratamentul va fi administrat o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni, în funcție de răspunsul la tratament și evoluția clinică.*

*Antidepresivele orale recomandate pentru asociere sunt:*

*- SSRI - escitalopram sau sertralină. Cu prudență, pot fi administrate și alte substanțe din această clasă.*

*- SNRI - duloxetine sau venlafaxină cu eliberare prelungită*

*Înainte de administrare, pacientul trebuie instruit să nu consume alimente cu 2 ore înainte, să nu folosească decongestionante nazale cu 1 oră înainte și să nu consume băuturi cu 30 minute înainte. De asemenea, va fi instruit să nu planifice conducerea de autovehicule sau implicarea în activități care necesită vigilență mentală și coordonare motorie până în ziua următoare, după un somn odihnitor.*

*Tensiunea arterială va fi măsurată înainte de administrare. Ca regulă, o valoare peste 140/90 mmHg impune evaluarea raportului risc-beneficiu pentru administrarea esketaminei.*

*Administrarea spray-ului nazal de esketamină se face de către pacient, sub supravegherea personalului medical, conform procedurii descrise în prospect.*

*După administrare, pacientul va fi monitorizat timp de 1 - 2 ore în privința tensiunii arteriale și a stării de vigilență, putând părăsi unitatea sanitară atunci când starea generală este considerată stabilă de către medic. Pacientul nu va conduce autovehicule după administrarea tratamentului.*

*La sfârșitul perioadei de inducție se va face o evaluare a beneficiului terapeutic pentru a aprecia oportunitatea de continuare a tratamentului în etapa de întreținere. În situația în care pacientul prezintă indicație de continuare a administrării, durata tratamentului după ameliorarea simptomelor depresive este de cel puțin 6 luni.*

*Graficul de administrare și ajustarea dozelor în funcție de vârstă și evoluția clinică sunt redată în tabelul de mai jos.*





| Vizita                                              | Adulți < 65 ani | Adulți ≥ 65 ani        |
|-----------------------------------------------------|-----------------|------------------------|
| <b>Etapă de inducție</b>                            |                 |                        |
| Săptămâna 1                                         |                 |                        |
| Inițiere - Vizita 1                                 | 56 mg           | 28 mg                  |
| Vizita 2                                            | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |
| Săptămâna 2                                         |                 |                        |
| Vizitele 3 și 4                                     | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |
| Săptămâna 3                                         |                 |                        |
| Vizitele 5 și 6                                     | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |
| Săptămâna 4                                         |                 |                        |
| Vizitele 7 și 8                                     | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |
| <b>Etapă de întreținere</b>                         |                 |                        |
| Săptămâna 5                                         |                 |                        |
| Vizita 9                                            | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |
| Săptămâna 6                                         |                 |                        |
| Vizita 10                                           | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |
| Săptămâna 7                                         |                 |                        |
| Vizita 11                                           | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |
| Săptămâna 8                                         |                 |                        |
| Vizita 12                                           | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |
| Din săptămâna 9                                     |                 |                        |
| Vizita 13 și în continuare,<br>la 1 sau 2 săptămâni | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |

#### IV. Contraindicații

- **Hipersensibilitate sau intoleranță.**
- **Tensiune arterială necontrolată terapeutic.**
- **Istoric de AVC sau boală anevrismală**
- **Eveniment cardiovascular recent (în ultimele 6 săptămâni), inclusiv infarct miocardic**
- **Pacienți cu antecedente de hemoragie intracerebrală**

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- **Prudență și ajustarea dozelor la pacienții vârstnici, după caz și indicație.**
- **Comorbidități psihiatrice (adicții, tulburări psihotice, tulburare bipolară).**
- **Hipertiroidism care nu a fost suficient tratat**
- **De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.**
- **Spravato nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârstă fertilă și care nu utilizează metode contraceptive. Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Spravato, tratamentul trebuie întrerupt, iar pacienta trebuie consiliată cât mai rapid posibil cu privire la riscul potențial pentru făt și opțiunile clinice/terapeutice.**

#### VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

**Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei și a gradului de funcționare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate, după etapa de inducție și ulterior la 3 - 6 luni.**

#### VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului



*Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranță la tratament, efecte secundare și/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacțiuni medicamentoase incompatibile.*

#### VIII. Prescriptori

*Inițiere și continuare: Medici din specialitatea psihiatrie din unitățile sanitare de specialitate prin care se derulează subprogramul P11.2 - Tulburare depresivă majoră.,,*

***Observații:** Precizăm că protocolul de prescriere în regim rambursat a medicamentului cu DCI Esketaminum nu a fost modificat la data întocmirii acestui raport, ca urmare a Deciziei Președintelui ANMDMR cu nr. 686 din data de 25.06.2024, de includere necondiționată a medicamentului Esketaminum în Listă. Protocolul va fi modificat de îndată ce va fi actualizată Lista, prin modificarea statutului medicamentului Esketaminum de la includere condiționată la includere necondiționată.*

### 3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, *adăugarea este definită ca „includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.,,*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

**Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate**

| Nr. crt. | Criterii                                          | Detalii                                                                                                                                                                          |
|----------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.       | Crearea adresabilității pentru pacienți           | Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.      |
| 2.       | Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie | Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare. |
| 3.       | Analiza de impact financiar                       | Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.                                                                                                                     |

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
2. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

#### 3.1. Crearea adresabilității pentru pacienții cu depresie rezistentă la tratament

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. Tulburarea depresivă majoră (MDD - Major Depressive Disorder) reprezintă aproximativ 10-15% dintre toate cazurile de depresie și se estimează că aproximativ o treime dintre toți pacienții cu MDD vor progresa spre depresie rezistentă la tratament (TRD – Treatment Resistant Depression).

Pacienții cu depresie rezistentă la tratament prezintă o durată a episodului depresiv de 3 ori mai lungă, au comorbidități severe și un risc de suicid mai mare comparativ cu pacienții cu tulburare depresivă majoră. De

asemenea, aceștia au o rată de spitalizare de două ori mai mare și o durată a spitalizării cu 36% mai lungă față de pacienții care răspund la tratamentul antidepresiv convențional. Pe de altă parte, pacienții care răspund la tratament și obțin remisiunea bolii la 6 luni de la începutul tratamentului au de 7 ori mai puține vizite la medicul generalist, de 1.5 ori mai puține consultații de specialitate la psihiatrie sau neurologie și au de 2.8 ori mai puține zile de spitalizare decât cei care nu răspund la tratament. Astfel, valoarea remisiunii episodului depresiv se răsfrânge atât asupra calității vieții pacienților cu depresie rezistentă la tratament, cât și asupra impactului bugetar la nivelul întregului sistem sanitar, un pacient în remisiune având nevoie de 4 ori mai puține resurse medicale și generând costuri de 4 ori mai mici decât un pacient care nu a răspuns la tratament.

Depresia rezistentă la tratament este o tulburare psihiatrică frecventă la pacienții peste 65 de ani, cu o rată de mortalitate în creștere. Acest grup vulnerabil prezintă multiple comorbidități și factori de risc ce conduc la disfuncții neuro-psihiatrice, cerebro-vasculare, neurodegenerative, inflamatorii și lipsa răspunsului la tratament. Mai mult de 80% dintre pacienții vârstnici diagnosticați cu TRD prezintă un răspuns terapeutic inadecvat sau recădere în primele 6-12 săptămâni de tratament, fapt ce evidențiază necesitatea disponibilității unor opțiuni de tratament adecvate.

Pacienții vârstnici cu depresie au nevoie de 33% mai multe resurse medicale decât cei fără depresie, iar comparativ cu pacienții cu tulburare depresivă majoră, pacienții cu depresie rezistentă la tratament provoacă cheltuieli medicale exponențial mai mari.

Depresia netratată, în special la pacienții vârstnici, este corelată cu apariția unor evenimente precum pierderea funcțiilor cognitive și motorii, risc de tulburare neuro-cognitivă, rate crescute de abuz de substanțe și alcool, spitalizări multiple și îndelungi, rate crescute de suicid, care continuă să fie mai frecvente în rândul pacienților vârstnici care suferă de depresie.

Medicamentul cu DCI Esketaminum a fost studiat extensiv într-un program cuprinzător de studii clinice fiind monitorizate eficacitatea și siguranța atât pe termen scurt (4 săptămâni), cât și pe termen lung (peste 6 luni, 6 ani), în studii head-to-head versus placebo, cât și versus comparator activ, la pacienți adulți sub și peste 65 ani.

Pacienții cu vârsta de peste 65 de ani au fost incluși în următoarele studii clinice de evaluare a eficacității și siguranței medicamentului Spravato:

1. studiul TRANSFORM-3
2. studiul ESCAPE-TRD
3. studiul SUSTAIN-2
4. studiul SUSTAIN -3
5. studiul REAL -ESK.

**TRANSFORM-3** este un studiu de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb, care a evaluat eficacitatea și siguranța esketaminei asociată la un antidepresiv oral nou inițiat comparativ cu placebo asociat la un antidepresiv oral nou inițiat la pacienții adulți cu depresie rezistentă la tratament (TRD). Numărul de pacienți randomizați a fost 137. Pacienții eligibili aveau vârsta  $\geq 65$  ani, depresie moderată până la severă (scorul Inventarului pentru simptomatologie depresivă-Clinician (IDS-C)  $\geq 34$  [ $\geq 31$  pentru TRANSFORM-3]), iar episodul de depresie a fost fie un singur episod cu durată  $\geq 2$  ani, fie recurent (conform diagnosticului manual și statistic SM5). 72 de pacienți au fost alocați pe brațul cu esketamină și 65 de pacienți au fost alocați pe brațul cu placebo.

Obiectivul principal de eficacitate a fost modificarea scorului MADRS de la momentul inițial (ziua 1) până în ziua 28.

În studiul TRANSFORM-3, au fost raportate îmbunătățiri numerice ale simptomelor depresive în grupul tratat cu esketamină asociat la un antidepresiv oral în comparație cu placebo, însă în cazul acestora nu a fost atinsă semnificația statistică. Deși nu a fost atinsă semnificația statistică, diferența estimată de tratament de -2,9 favorizează tratamentul cu esketamină asociat la un antidepresiv și sugerează un beneficiu semnificativ clinic față de tratamentul cu placebo asociat unui antidepresiv, la pacienții vârstnici cu TRD.

Cu toate că studiul TRANSFORM-3 a înrolat pacienți vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  de ani), numărul de pacienți din subgrupul  $\geq 75$  de ani a fost prea mic pentru a putea fi formulate concluzii.

**Studiul ESCAPE-TRD** este un studiu clinic de fază IIIb, open label, multicentric, randomizat în care au fost înrolați 676 pacienți. Tratamentul administrat în studiu a fost reprezentat fie de Esketaminum spray nazal fie de Quetiapinum cu eliberare prelungită, ambele în asociere cu un antidepresiv oral. Randomizarea a fost în regim de 1:1. Studiul a comparat eficacitatea și siguranța Esketaminum spray nazal versus Quetiapinum cu eliberare prelungită. Obiectivul principal al studiului a fost remisiunea, definită ca un scor MADRS de 10 sau mai puțin la săptămâna 8. Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă (18-64 ani; 65-74 ani) și de eșecul la 2 sau la  $\geq 3$  tratamente consecutive administrate anterior.

Rezultatele acestui studiu au evidențiat că 7 din 19 pacienți cu vârsta peste 65 de ani tratați cu Esketaminum + antidepresiv oral au obținut remisiunea, comparativ cu 2 din 18 pacienți cu vârsta de peste 65 de ani tratați cu Quetiapinum XR (eliberare prelungită) + antidepresiv oral.

Pe baza aceluiași studiu, la cererea G-BA a fost transmisă de către companie o analiză a ratei de remisiune la săptămâna 8, pe subgrupuri de pacienți, care a evidențiat că atât raportul cotelor de risc (OR: odds ratio), cât și diferența relativă (RD: risk difference) sunt semnificativ statistice și sunt în favoarea brațului Esketaminum + antidepresiv oral pentru pacienții peste 65 de ani.

**Studiul SUSTAIN-2** este un studiu de fază III, deschis, multicentric, desfășurat pe termen lung, care a măsurat eficacitatea și siguranța administrării Esketaminum în asociere cu un antidepresiv oral.

Studiul a înrolat un număr de 802 pacienți, dintre care peste 22% aveau vârsta peste 65 de ani: 19.8% dintre pacienți aveau vârsta între 65 și 74 de ani, iar 2.4% aveau vârsta peste 75 de ani.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire comparabilă a simptomelor depresive și reducerea MADRS atât pentru pacienții sub 65 de ani, cât și pentru pacienții peste 65 de ani.

O analiză post-hoc a rezultatelor acestui studiu a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului cu Esketaminum la pacienții cu vârste cuprinse între 18-64 de ani versus pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Vârsta medie a pacienților din grupul de peste 65 de ani a fost 69.7 ani.

Rata de răspuns la finalul săptămânii 12 a fost de 56%, respectiv 81%, pentru pacienții mai tineri și 61%, respectiv 79%, pentru pacienții peste 65 de ani. Schimbarea mediană a scorului MADRS a fost similară în ambele grupuri, dovedind eficacitatea Esketaminum pentru ambele grupe de vârstă.

Rata de remisiune la săptămâna 12-a a fost de 61% pentru pacienții cu vârsta de peste 65 de ani și de 51% pentru pacienții cu vârsta sub 65 de ani.

Evenimentele adverse asociate tratamentului au fost similare între ambele grupuri, cu un procent mai mic asociat grupului cu vârsta de peste 65 ani: 86.8% din pacienții sub 65 de ani au experimentat un eveniment advers

de orice grad versus 81% din pacienții peste 65 de ani. Doar 4.8% dintre pacienții cu vârsta peste 65 de ani au experimentat un eveniment advers grav versus 6.7% dintre pacienții cu vârsta sub 65 de ani.

**Studiul SUSTAIN 3** este un studiu de fază 3, deschis, multicentric care a evaluat eficacitatea și siguranța administrării Esketaminum + antidepressiv oral pe termen lung pentru 1148 subiecți, dintre care peste 10% (122) au avut vârsta de peste 65 de ani. Cele mai frecvente antidepressive orale concomitente au fost: duloxetină, venlafaxină, escitalopram și sertralină.

În acest studiu, capacitatea cognitivă a fost evaluată cu ajutorul mai multor scale și a rămas stabilă, fără schimbări de-a lungul timpului, atât pentru întregul grup de pacienți, cât și pentru cei peste 65 de ani.

În special pentru pacienții peste 65 de ani, performanța la toate testele cognitive a rămas stabilă sau chiar s-a îmbunătățit ușor.

**Studiul REAL-ESK** este un studiu retrospectiv, observațional, multicentric, care a inclus 116 pacienți cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament. Studiul s-a bazat pe practica clinică din Italia.

O analiză post-hoc a acestui studiu a inclus doar pacienții cu vârsta peste 65 de ani la începerea tratamentului (30 de pacienți din 109). Acești pacienți au fost diagnosticați cu o formă severă de depresie (scor MADRS 34.92, +/-8.85), au eșuat la multiple linii anterioare de tratament în cadrul aceluiași episod depresiv (3.2 +/-0.85), inclusiv la TMS și ECT, iar episodul depresiv a avut o durată foarte lungă, de peste 19 luni (19.38, +/-10.83 luni).

Pe parcursul perioadei de observație, s-a observat o scădere importantă atât a scorului MADRS, cât și a scorului HAM-A. Tratamentul cu Esketaminum, comparativ cu alte scheme de tratament, a demonstrat atât o scădere mai mare a scorului MADRS, cât și obținerea unor rate de remisiune mai mari față de toate celelalte tratamente antidepressive.

### 3.2. Dovada compensării în țările 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 8 țări, cuprinzând state membre ale Uniunii Europene (Italia, Luxemburg, Bulgaria, Germania, Grecia, Ungaria și Slovenia) și Marea Britanie.

## 4. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, prin raportare la Decizia Președintelui ANMDMR cu nr. 686 din data de 25.06.2024 (în care populația eligibilă este reprezentată de *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*), medicamentul cu **DCI Esketaminum** având indicația aprobată centralizat: „în episodul depresiv curent moderat până la sever în asociere cu un ISRS sau un IRSN la adulții cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament, care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepressive”, **întreține criteriile de adăugare a unui nou segment populațional** 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. **Segmentul populațional**

este reprezentat de pacienți adulți peste 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.*

## 5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Esketaminum prin adăugarea unui nou segment populațional, prin raportare la Decizia Președintelui ANMDMR cu nr. 686 din data de 25.06.2024, segment populațional fiind reprezentat de *pacienți adulți peste 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.*

Raport finalizat în 23 aprilie 2025

### Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
4. O.M.S. nr. 5.994/2024
5. Rezumatul caracteristicilor produsului Spravato
6. EPAR SPRAVATO
7. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10345580/pdf/S2056472423002454a.pdf>
8. Comparison of Long-Term Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Younger Versus Older Patients With Treatment-Resistant Depression: Post-Hoc Analysis of SUSTAIN-2, a Long-Term Open-Label Phase 3 Safety and Efficacy Study, Rachel Ochs-Ross et al., Am J Geriatr Psychiatry 2021
9. SMC Spravato
10. HAS Spravato
11. Long-term safety and maintenance of response with esketamine nasal spray in participants with treatment-resistant depression: interim results of the SUSTAIN-3 study, Naim Zaki et al.,
12. Real-world experience of esketamine use to manage treatment-resistant depression: A multicentric study on safety and effectiveness (REAL-ESK study), Giovanni Martinotti et al., 19 September 2022, Elsevier B.V.

**Director General DGIF**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**