



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ESKETAMINUM

INDICAȚIE: *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*

Data depunerii dosarului

03.12.2020

Numărul dosarului

19271

PUNCTAJ: 42





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, Belgia
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	spray nazal soluție
Concentrații	28 mg
Calea de administrare	intranazal
Mărimea ambalajului pentru Spravato 28 mg spray nazal soluție	cutie cu 1 dispozitiv de spray nazal
	cutie cu 2 dispozitive de spray nazal
	cutie cu 3 dispozitive de spray nazal

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare din data de 29.06.2021

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Spravato 28 mg spray nazal soluție cutie cu 1 dispozitiv de spray nazal	1232,14 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Spravato 28 mg spray nazal soluție cutie cu 1 dispozitiv de spray nazal	1232,14 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Spravato 28 mg spray nazal soluție cutie cu 2 dispozitive de spray nazal	2393,41 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Spravato 28 mg spray nazal soluție cutie cu 2 dispozitive de spray nazal	1196,705 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Spravato 28 mg spray nazal soluție cutie cu 3 dispozitive de spray nazal	3554,70 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Spravato 28 mg spray nazal soluție cutie cu 3 dispozitive de spray nazal	1184,9 lei



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Spravato 28 mg spray nazal soluțieⁱ

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
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.	<p>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).</p> <p>Se recomandă menținerea și în etapa de întreținere a aceleiași doze care i s-a administrat pacientului la sfârșitul etapei de inducție.</p> <p>Ajustările dozei trebuie efectuate în funcție de eficacitate și de tolerabilitatea la doza anterioară.</p> <p>În timpul etapei de întreținere, dozele de Spravato trebuie individualizate la cea mai redusă frecvență pentru a menține remisiunea/răspunsul.</p>	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

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
<p>Săptămânile 1-4:</p> <p>Doza de inițiere în ziua 1: 56 mg</p> <p>Dozele ulterioare: 56 mg sau 84 mg de două ori pe săptămână</p>	<p>Săptămânile 5-8:</p> <p>56 mg sau 84 mg o dată pe săptămână</p> <p>Începând din săptămâna 9:</p> <p>56 mg sau 84 mg la fiecare 2 săptămâni sau o dată pe săptămână</p>
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:</p> <p>Doza de inițiere în ziua 1: 28 mg</p> <p>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:</p> <p>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:</p> <p>28 mg, 56 mg sau 84 mg la fiecare 2 săptămâni sau o dată pe săptămână</p>



	dată pe săptămână, toate modificările de doză 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.

Alte informații din RCP Spravato 28 mg spray nazal soluție

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).

Categorii 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 cu descendență japoneză Eficacitatea Spravato la pacienții cu descendență japoneză 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.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

În urma evaluării tehnologiei medicale denumită Spravato, Comisia pentru Transparență a considerat că administrarea acestui medicament în asociere cu un inhibitor selectiv de recaptare a serotoninei sau cu un inhibitor de recaptare a serotoninei și norepinefrinei prezintă:

- un **beneficiu real scăzut** dacă este utilizat ca tratament al episoadelor depresive caracterizate prin rezistență care nu au răspuns la cel puțin două antidepresive diferite din două clase diferite în timpul episodului



depresiv sever actual și în caz de contraindicație sau rezistență la terapia electroconvulsivă sau pentru pacienții care nu au acces sau au refuzat;

- un **beneficiu insuficient** pentru a justifica rambursarea acestei terapii, recomandate pentru alte situații față de cele descrise anterior și acoperite de indicația aprobată centralizat pentru medicamentul Spravato.

Conform raportului tehnic privind medicamentul esketamină cu DC Spravato 28 mg spray nazal soluție publicat pe site-ul oficial al autorității franceze de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale, datat 24 iunie 2020, **comparatorii validați** de către experții francezi pentru medicamentul supus evaluării sunt:

- inhibitorii selectivi de recaptare ai serotoninei (citalopram, escitalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină);
- inhibitorii de recaptare a serotoninei și norepinefrinei (milnacipran, venlafaxină, duloxetină);
- alte antidepresive (mirtazapină, tianeptină, (agomelatină, vortioxetină);
- imipramine (imipramină, trimipramină, doxepină, dosulepină, maprotilină, amitriptylină, amoxapină, clomipramină);
- IMAO neselective (iproniazidă);
- IMAO A selective (moclobemidă);
- IMAO neselectivi pentru care a fost emisă o autorizație nominală de uz temporar în indicația depresiei severe după eșecul altor antidepresive (Nardil și Nardelzine pe bază de fenelzină și Tranylcypromine pe bază de tranilcipromină);
- săruri de litiu, triiodotironină sau anti-psihotice, reprezentând opțiuni terapeutice care potențează tratamentul antidepresiv în contextul utilizării off-label;
- asocierea cu un al doilea antidepresiv (în special alfa-2 agoniști mirtazapină sau mianserină);
- metode de gestionare non-medicamentoase, cum ar fi stimularea magnetică transcraniană sau terapia electroconvulsivă în stadiul depresiei severe.

Recomandările ghidului național francez și recomandările NICE menționează în mod egal:

- în cazul unui răspuns parțial la tratamentul inițial potențarea tratamentului antidepresiv poate fi realizată prin utilizarea off-label a sărurilor de litiu, triiodotironină (T3) sau antipsihoticelor (aripirazol, quetiapină);

- în caz de răspuns parțial la tratament inițial bine efectuat la o perioadă adecvată și luând în considerare orice interacțiuni și contraindicații se recomandă asocierea cu un al doilea tratament antidepresiv (în special alfa-2 agoniști mirtazapină sau mianserină).

Dovezile privind eficacitatea și siguranța terapiei cu esketamină analizate de către experții francezi au provenit din mai multe studii clinice, respectiv din:

- 3 studii clinice, cu protocol TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 și TRANSFORM-3, prin care a fost evaluată eficacitatea și siguranța esketaminei versus placebo ca tratament de inducție (4 săptămâni) a episoadelor depresive caracterizate prin rezistență;
- 3 studii clinice, cu protocol SUSTAIN-1, SUSTAIN-2 și SUSTAIN-3 prin care a fost evaluată eficacitatea și siguranța esketaminei versus placebo ca tratament de întreținere (≥ 48 săptămâni) a episoadelor depresive caracterizate prin rezistență.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Raportul de evaluare a tehnologiei medicale cu DCI Esketaminum **nu a fost publicat** pe site-ul instituției din Regatul Unit care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence*. În acest context, precizăm că la data redactării acestui raport pe site-ul instituției amintite, este publicată o notificare datată 3 septembrie 2020 în care se menționează că terapia cu Spravato nu este recomandată pentru rambursare, conform concluziilor raportului intermediar publicat. Dovezile provenite din studiile clinice sugerează că terapia cu esketamină este mult mai eficace comparativ cu placebo, însă nu este clar cât este de eficace, datorită modului în care au fost efectuate studiile clinice. Până la finalizarea raportului de evaluare a medicamentului esketamină, aplicantul poate prezenta instituției alt model economic.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Pe site-ul Consorțiului Scoțian pentru Medicamente a fost publicat la data de 7 septembrie 2020 raportul de evaluare a tehnologiei medicale denumită Spravato cu indicația menționată la punctul 1.9. Medicamentele comparator pentru Spravato, au fost considerate antidepresivele, fie utilizate în monoterapie fie în asociere sau terapia de augmentare. În raportul scoțian sunt amintite recomandările ghidului NICE din octombrie 2009 precum și ale ghidului Asociației Britanice pentru Psihofarmacologie din 2015 privind tratamentul episoadelor depresive.

Conform ghidului NICE intitulat „*Depresia la adulți: recunoaștere și gestionare*”, pentru persoanele cu depresie moderată sau severă se recomandă o asociere de medicamente antidepresive și intervenție psihologică de intensitate mare, cum ar fi terapia comportamentală cognitivă sau terapia interpersonală. Alegerea intervenției ar trebui să fie influențată de durata episodului de depresie și traiectoria simptomelor, cursul anterior al depresiei și răspunsul la tratament, probabilitatea de a adera la tratament, orice efect advers potențial și preferințele și prioritățile de tratament ale unei persoane. Când un antidepresiv trebuie prescris, ar trebui să fie un generic din clasa inhibitorilor selectivi de recaptare ai serotoninei (SSRI), deoarece aceste medicamente (SSRI) sunt la fel de eficiente ca și alte antidepresive și au un raport risc/beneficiu favorabil. Asocierile de medicamente trebuie inițiate în



mod normal, în consultare cu un consultant psihiatru. Dacă o persoană cu depresie este informată și este pregătită să tolereze creșterea unui efect secundar, trebuie luată în considerare asocierea sau creșterea dozei unui antidepresiv cu litiu, un antipsihotic precum aripiprazol, olanzapină, quetiapină sau risperidonă sau alte antidepresive precum mirtazapina sau mianserina. Terapia electroconvulsivă poate fi luată în considerare pentru tratamentul acut al depresiei severe care pune viața în pericol și când este necesar un răspuns rapid sau când alte tratamente au eșuat.

Conform ghidului Asociației Britanice pentru Psihofarmacologie (BAP) denumit „*Ghiduri bazate pe dovezi pentru tratarea tulburărilor depresive cu antidepresive: o revizuire a ghidurile Asociației Britanice din 2008 pentru Psihofarmacologie*”, la pacienții cu rezistență la tratament, ghidul sugerează că există trei opțiuni terapeutice susținute de o calitate diferită a dovezilor:

- 1) doza crește (dovezile de susținere sunt limitate),
- 2) schimbarea antidepresivului (fie alt medicament din aceeași clasă sau dintr-o clasă diferită) sau
- 3) tratament de augmentare/asociere (în cazul în care adăugarea de quetiapină, aripiprazol sau litiu este considerată de primă linie și risperidonă, olanzapină, tri-iodotironină sau mirtazapină ca linia a doua).

Terapia comportamentală cognitivă și alte terapii psihologice trebuie, de asemenea, luate în considerare împreună cu terapia farmacologică.

Dovezile privind eficacitatea și siguranța asociate terapiei cu esketaminum analizate de către experții scoțieni au provenit dintr-un studiu de fază III, la care au participat pacienți adulți cu vârste cuprinse între 18 și 64 de ani, cu depresie rezistentă la tratament. Tratamentul administrat a fost reprezentat de esketamina în asociere cu un antidepresiv nou versus placebo asociat cu un antidepresiv nou. Rezultatele studiului au evidențiat că scorul total Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) de la momentul inițial până la săptămâna 4 a fost redus semnificativ pentru pacienții care au fost tratați cu esketamină.

Rezultatele obținute într-un alt studiu de fază III, au arătat că pacienții care au fost tratați cu esketamină în asociere cu un antidepresiv au prezentat o rată semnificativ mai mică de recidivă, comparativ cu pacienții care au primit placebo și un antidepresiv.

În raport se menționează că această recomandare de rambursare se aplică numai în contextul aprobării schemei de acces a pacientului (PAS) de către NHS Scotland.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial raportul medicamentului Spravato cu indicația



menționată la punctul 1.9, datat 28.05.2021 și având nr. A21-24. Experții Comitetului Federal Comun au identificat următoarele alternative medicamentoase:

- 1) augmentare cu litiu
- 2) augmentare cu quetiapină retard
- 3) asocierea cu un al doilea antidepresiv
- 4) schimbarea monoterapiei antidepresive
- 5) utilizarea altei clase de substanțe.

În urma evaluării dovezilor prezentate de către aplicant, respectiv rezultatele provenite din 3 studii clinice, cu protocol SUI3001, SUI3002 și SUI2001, experții germani au apreciat că terapia cu esketamină **nu aduce niciun beneficiu suplimentar**, comparativ cu terapiile menționate.

În raportul publicat se menționează că existența unui beneficiu suplimentar va fi stabilit de către Comitetul Federal German.

2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Pe site-ul Comitetul Federal Comun din Germania **nu a fost publicat raportul** de evaluare a medicamentului esketamină cu indicația de la punctul 1.9. Acesta va fi disponibil în luna august a anului 2021, conform informațiilor existente pe site-ul german.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației solicitantului, medicamentul cu DC Spravato 28 mg spray nazal soluție indicat pentru „**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,**” este compensat în **8** state membre ale UE și Marea Britanie.

Detalii privind rambursarea medicamentului Spravato sunt prezentate în tabelul următor:

Tabel nr. 1 Statutul de rambursare al DCI Esketaminum

Țara	Compensare (da/nu)	Nivel de compensare	Condiții de prescriere (inclusiv restricții) (da/nu)	Protocol de prescriere
Austria	Da	100%	Nu	Da
Franta	Da	100%	Da	Da
Italia	Da	100%	Nu	Da
Luxemburg	Da	100%	Nu	Da



Regatul Unit	Da	100%	Nu	Da
Olanda	Da	100%	Nu	Da
Spania	Da	100%	Nu	Da
Suedia	Da	100%	Da	Da

4. Stadiu Evolutiv

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

Compania a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Esketaminum pe baza criteriilor de evaluare menționate în tabelul nr. 7 din O.M.S. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020.

Criteriile amintite se adresează situațiilor în care DCI supus evaluării reprezintă *singura alternativă terapeutică și pentru care nu există un comparator relevant în Listă*.

În rapoartele HAS, SMC, IQWIG și G-ba sunt propuse alternative terapeutice la Spravato care au fost considerate comparatori adecvați pentru medicamentul supus evaluării tehnice.

Raportul EMA aferent medicamentului Spravato menționează faptul că în prezent nu există nici un medicament autorizat pentru tratamentul depresiei rezistente la tratament (DRT) în Europaⁱⁱ.

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

În rapoartele publicate pe site-urile din Franța, Germania și Marea Britanie nu sunt precizate date privind remisia pe o durată mai mare de 3 luni în tulburarea depresivă majoră rezistentă la tratament.

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 site-ului www.orphanet.com, portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, depresia tulburarea depresivă majoră rezistentă la tratament nu este inclusă pe lista bolilor rare. Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019) întocmită de orphanet: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf.

CRITERII DE EVALUARE		PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1 HAS – Beneficiu terapeutic scăzut		7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		



2.1. NICE – raportul nu a fost publicat	15
2.2. SMC – aviz pozitiv de rambursare	
2.2. IQWIG/G-BA - fără beneficiu terapeutic adițional față de comparator	0
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE	20
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	0
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	0
TOTAL	42

4. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Esketaminum** 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...*”, **nu întrunește condițiile de includere 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.**

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

ⁱ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210226150891/anx_150891_ro.pdf

ⁱⁱ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spravato-epar-public-assessment-report_en.pdf