

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 antidepresive în episodul depresiv curent moderat până la sever

Data depunerii dosarului

03.12.2020

Numărul dosarului

19271

EVALUARE POSTCONTESTAȚIE

PUNCTAJ: 62 de puncte

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	intranasal
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 vârstă ≥ 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 vârstă <65 ani cu Tulburare Depresivă Majoră rezistentă la tratament

Etapa de inducție	Etapa de întreținere
<u>Săptămânilile 1-4:</u> Doza de inițiere în ziua 1: 56 mg Dozele ulterioare: 56 mg sau 84 mg de două ori pe săptămână	<u>Săptămânilile 5-8:</u> 56 mg sau 84 mg o dată pe săptămână <u>Începând din săptămâna 9:</u> 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 vârstă ≥ 65 ani cu Tulburare Depresivă Majoră rezistentă la tratament

Etapa de inducție	Etapa de întreținere
<u>Săptămânilile 1-4:</u> 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	<u>Săptămânilile 5-8:</u> 28 mg, 56 mg sau 84 mg o dată pe săptămână, toate modificările de doză trebuie să fie în trepte de 28 mg <u>Începând din săptămâna 9:</u> 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
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 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 corticosteroïd nazal sau a unui decongestionant nazal în ziua administrării trebuie 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 pacienti

Vârstnici (vârstă 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 psihiatriche 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 vârstă de 17 ani sau mai puțin nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Spravato nu prezintă utilizare relevantă la copiii cu vârstă 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 Transparentă 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 tranylcipromină);
- 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 (aripiprazol, 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 interindividuală. Alegerea intervenției ar trebui să fie influențată de durata episodului de depresie și traectoria simptomelor, cursul anterior al depresiei și răspunsul la tratament, probabilitatea de a adera la tratament, orice efect advers potential 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 serotoninii (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 unei antidepresive 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 eşuat.

Conform ghidului Asociației Britanice pentru Psihofarmacologie (BAP) denumit „*Ghiduri bazate pe dovezi pentru tratarea tulburărilor depresive cu antidepresive: o revizuire a ghidurilor 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 fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial raportul medicamentului Spravato cu indicația

mentionată 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 applicant, 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 declaratiei 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

Tara	Compensare (da/nu)	Nivel de compensare	Condiții de prescriere (inclusiv restrictii) (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. STADIUL 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

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

În ședința de soluționare a Contestațiilor susținută la ANMDMR în data de 10.11.2021, Comisia de soluționare a Contestațiilor a solicitat reevaluarea punctului 4.2. din raport și acordarea punctajului în funcție de răspunsul Comisiei de Specialitate din cadrul Ministerului Sănătății. Ca urmare, DETM a solicitat Comisiei de Psihiatrie din cadrul Ministerului Sănătății punctul de vedere cu privire la validarea sau invalidarea următorului enunț: „menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni în urma terapiei cu Esketaminum,,.

În data de 21.03.2022, DETM a primit răspunsul la solicitări. În opinia Comisiei de Psihiatrie „dezbaterea în legătură cu acest DCI este de actualitate la nivel internațional, rezultatele actuale oferind perspectiva unor remisiuni

pe termen scurt fără a aduce o certitudine în privința eficienței și siguranței pe termen mediu și lung,. În acest context, în adresa transmisă de la Ministerul Sănătății au fost amintite 2 metaanalize:

1. o metaanaliză (Dold et al. 2020) care a demonstrat o intensitate dublă a efectului de reducere a simptomatologiei depresive pentru esketamină comparativ cu antipsihoticele de generația a două;
2. altă metaanaliză (Carter et al. 2020) pe 21 de studii a evidențiat o probabilitate de 99,8% pentru esketamină de a fi o alegere optimă în strategia de augmentare terapeutică.

Comisia de Psihiatrie amintește în răspunsul transmis către ANMDMR că își menține punctele de vedere și recomandările menționate într-o altă adresă a Ministerului Sănătății comunicată DETM având nr. de înregistrare 14/08.11.2021 (nr. de înregistrare la MS). Conform acestei adrese, Comisia de Psihiatrie amintește că riscul de suicid în cazul tulburării depresive rezistente la tratament este de 7 ori mai mare față de media patologiei de bază și precizează că studiile efectuate și publicate până la data curentă (TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3, SUSTAIN-1, SUSTAIN-2 și SUSTAIN-3) indică o eficacitate pe termen scurt și mediu a DCI Esketaminum comparativ cu placebo în depresia rezistentă care nu a răspuns la 2 scheme adevărate de antidepresive. Limitările create de design, populația inclusă în studiu și durata cercetării impun însă obținerea unor date suplimentare. De asemenea, profilul de siguranță, deși favorabil, obligă la luarea unor măsuri suplimentare (supraveghere, suport vital în cazul unor reacții adverse grave).

În urma analizei datelor curente disponibile și a nevoii reale de tratament pentru un segment populațional cu depresie rezistentă la tratament, Comisia de Psihiatrie consideră că DCI Esketaminum poate prezenta un beneficiu terapeutic în cazul îndeplinirii cumulative a următoarelor condiții:

1. pacienți cu depresie rezistentă la tratament, conform definiției de caz și RCP, sub 65 de ani;
2. medicul curant demonstrează că celealte strategii terapeutice (asocierea, augmentarea sau schimbarea antidepresivelor ori terapia electroconvulsivantă ori asocierea mijloacelor non-farmacologice) au eşuat, nu au fost disponibile sau sunt contraindicate;
3. administrarea se face în condiții de supraveghere și siguranță adecvate.

Printre recomandările Comisiei de Specialitate precizate în adresa amintită se numără și următoarele:

1. în cazul unui aviz favorabil, elaborarea unui protocol de prescriere care să definească strict indicația, durata tratamentului, modul de monitorizare și prescriere precum și modalitatea de control a prescrierii;
2. solicitantul trebuie să ofere date suplimentare privind eficiența și siguranța DCI Esketaminum comparativ cu alternativele terapeutice actuale în scopul unei mai bune delimitări a populației întărită.

Având în vedere precizările Comisiei de Specialitate a Ministerului Sănătății transmise către ANMDMR, DETM acordă 10 puncte pentru punctul 4.2.

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 cronice debilitante sau reprezentă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Referitor la punctul 4.3. discutat 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, având în vedere datele puse la dispoziție de către DAPP, îndeosebi date naționale relevante.

Ca urmare, DETM a solicitat Comisiei din cadrul Ministerului Sănătății transmiterea punctului de vedere cu privire la acest aspect.

Conform răspunsului primit din partea Comisiei de Specialitate transmis către ANMDMR în data de 21.03.2022, tulburarea depresivă rezistentă la tratament este un stadiu evolutiv rar care se confirmă după excluderea mai multor factori, din care amintim:

- a. Tratament în doze și/sau durată neadecvate
- b. Disfuncții de ordin farmacodinamic și/sau farmacocinetic
- c. Aderență terapeutică slabă sau absentă
- d. Comorbidiți somatice și/sau psihiatrice
- e. Episod depresiv neremis/nerecuperat conform definiției de caz
- f. Diagnostic eronat.

În funcție de mai mulți factori (ereditate, subtip clinic, factori de mediu, management terapeutic, compliantă, etc) această patologie poate avea multiple stadii evolutive:

- a. Remisiune completă/incompletă;
- b. Recuperare/vindecare;
- c. Recurență;
- d. Recădere;
- e. Rezistență la tratament;
- f. Cronicizare.

Conform datelor de statistică și a celor proiectate, prevalența națională a acestui stadiu evolutiv ar fi de 3,5-4,5/10000 de locuitori. În plus, riscul de suicid în cazul tulburării depresive rezistente la tratament este de 7 ori mai mare față de media patologiei de bază, iar funcționarea globală este sever afectată în cazul tulburării depresive rezistente la tratament.

În etapa de tulburare depresivă rezistentă la tratament confirmată, arsenala terapeutică include:

- strategii farmacologice (optimizare, augmentare, combinare, escaladare și/sau switch) și
- non-farmacologice (terapie electroconvulsivantă, stimulare magnetică transcranială, stimulare vagală, stimulare cerebrală profundă, psihoterapie).

PRECIZĂRI DETM

Acest raport de evaluare a fost modificat ca urmare a recomandărilor Comisiei de soluționare a Contestațiilor. Procesul verbal încheiat la data de 10.11.2021 în ședința de soluționare a Contestațiilor este disponibil pe site-ul ANMDMR și este accesibil la următorul link:

https://www.anm.ro/_EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/PROCESE%20VERBALE/--Esketaminum%20-%20Spravato.pdf

5. PUNCTAJ POSTCONTESTAȚIE

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 vârstă 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 reprezentă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	62

6. 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 antidepresive în episodul depresiv curent moderat până la sever...*”, **întrunește condițiile de 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.**

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI Esketaminum cu 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*,“.

Raport finalizat la data de : 30.03.2022

Coordonator 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