NIHO Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Esketamín (SPRAVATO) v kombinácii s SSRI alebo SNRI na liečbu depresívnej poruchy rezistentnej na liečbu

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie (Číslo žiadosti: 25295; ATC skupina: N06AX27; ŠÚKL kód: 3289D).

Zadávateľ: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 13.09.2022*

Vedúci projektu: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC

Tím projektu: Lucia Grajcarová, M.Sc.

Protokol publikovaný dňa: 15.07.2022

*Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý nastane 130 dní po tom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo esketamín (Spravato) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 06.05.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 07.05.2022), t.j. termín 13.09.2022.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Spravato aktuálne **nie je** na Slovensku preplácaný. Liek Spravato je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Spravato zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) predbežne **do 13.09.2022** na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25295.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Spravato. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrujúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika:

Depresívna porucha (depresia)[1] je ochorenie, ktoré sa prejavuje zhoršenou náladou, stratou záujmu alebo potešenia, pocitom viny alebo nízkym sebavedomím, poruchou spánku alebo chuti do jedla, nedostatkom energie alebo slabou koncentráciou. Depresívna epizóda môže trvať od dvoch mesiacov až po niekoľko rokov. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie trpí depresiou globálne 5% dospelej populácie a aspoň raz za život sa vyskytne približne u tretiny populácie vo vyspelých krajinách. Depresívne poruchy sú častejšie diagnostikované u žien ako u mužov a vo vyššom veku. Depresia má výrazný vplyv na fyzické zdravie a produktivitu pacientov a významne prispieva k celosvetovej záťaži ochorením meraným podľa DALYs (z angl. disability-adjusted life years).

Depresia rezistentná na liečbu (angl. Treatment-resistant depression, TRD) je podtyp depresie, definovaná ako depresívna epizóda, ktorá neodpovedala na najmenej 2 rôzne liečby antidepresívami (AD) (táto definícia však nie je štandardizovaná). Približne u tretiny pacientov sa rozvinie TRD. Pacienti s TRD majú priemerné trvanie epizódy približne 2-krát dlhšie, signifikantne vyšší podiel komorbidít a vyššie riziko samovraždy v porovnaní ne-rezistentnou depresiou.

Liečivo esketamín (liek Spravato) je určené pre dospelých pacientov s TRD. Používa sa v kombinácii s antidepresívami typu SSRI alebo SNRI[2], ak zlyhali aspoň dve predchádzajúce línie liečby antidepresívami. Je indikovaná pacientom ako krátkodobá liečba v akútnych prípadoch pri súčasnej stredne ťažkej až ťažkej epizóde depresie. EMA[3] schválila použitie lieku Spravato v krajinách Európskej únie 18.12.2019 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Spravato do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 29.4.2022 a žiada o registráciu balenia veľkosti 1 ks nosovej roztokovej aerodisperzie x 28 mg s nasálnou cestou podania.

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

Výskumné otázky:

1. Je liečivo esketamín (liek Spravato) v kombinácii s SSRI alebo SNRI v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v pacientskej populácii veľkej depresívnej poruchy rezistentnej účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov: mortalita, morbidita, kvalita života? Spĺňa liečivo esketamín (liek Spravato) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
2. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva esketamín (liek Spravato)?

[1] V angl. major depression/major depressive disorder. Výraz "major" neoznačuje závažnosť depresie, preto ochorenie ďalej označujeme ako depresia alebo depresívna porucha.
[2] SSRI (angl. Selective serotonin reuptake inhibitor) – antidepresíva so selektívnou inhibíciou spätného vychytávania serotonínu, SNRI - (angl. Serotonin and norephinephrine reuptake inhibitor) – antidepresíva so selektívnou inhibíciou spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu.
[3] EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. **P**opulation)	**Diagnóza:** • Dospelí pacienti s depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu. • MKCH–10[4]: F32.- a F33.- • MeSH[5]: Depressive Disorder, Major **Populácia podľa EMA:** • Dospelí pacienti s depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu, ktorí počas súčasnej stredne ťažkej až ťažkej depresívnej epizódy neodpovedali na najmenej dve rôzne liečby antidepresívami. **Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:** • Totožná s populáciou v EMA.
Intervencia (z angl. **I**ntervention)	• **Esketamín** je AD s rýchlym nástupom účinku (do 24 hodín). Je inhibítorom proteínu na povrchu neurónov, zvaného NMDA[6], ktorý má vplyv na reguláciu nálad. • Esketamín sa užíva ako nazálny sprej pod dohľadom lekára v ambulancii. Začiatočná dávka je 56 mg v prvý deň a počas nasledujúcich štyroch týždňov sa užíva v 156 mg alebo 84 mg dvakrát týždenne. V 5.-8. týždni sa užíva 56mg – 84 mg raz týždenne. Po 9. týždni sa užíva 56mg – 84 mg raz za dva týždne. Dávkovanie závisí od veku pacienta. • Esketamín sa užíva v kombinácii s AD typu SSRI (escitalopram, citalopram, sertralín, paroxetín, fluvoxamín, fluoxetín) alebo SNRI (venlafaxín, duloxetín). • MeSH: esketamine
Komparátor (z angl. **C**ontrol)	V tretej línii liečby depresie (t.j. prvá línia liečby TRD) sa užívajú najmä AD z rôznych farmakologických skupín a v rôznych režimoch. AD podľa farmakologických skupín: • SSRI – najčastejšie užívané AD • SNRI - najčastejšie indikované AD po SSRI • Atypické AD (napr. vortioxetín, mirtazapín) – majú odlišný mechanizmus účinku ako bežné antidepresíva. • MAOI (moklobemid) – inhibítor monoaminooxidázy, AD staršej generácie s horším bezpečnostným profilom, užívaný ojedinele a vo vyšších líniách liečby. • TCA a TeCA –(napr. amitriptylín, imipramín) – tricyklické a tetracyklické AD, užívaný ojedinele a vo vyšších líniách liečby. Liečebné režimy v tretej línii: • **Zvýšenie dávky užívaného AD** • **Ďalšie (predtým neužívané) AD rovnakej farmakologickej skupiny,** napr. prechod z SSRI na iné SSRI. • **Ďalšie (predtým neužívané) AD z inej farmakologickej skupiny,** napr. prechod z SSRI na SNRI. • **Kombinácia AD z rôznych skupín,** napr. SSRI alebo SNRI + mirtazapín.

[4] Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). Duševné poruchy a poruchy správania (F00-F99).
[5] MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.
[6] N-metyl-D-aspartát.

	• **AD s augmentačnou liečbou iným typom liečiva**, napr. SSR + kvetiapín (antipsychotikum). • **AD + psychoterapeutická liečba,** napr. SSRI + kognitívno-behaviorálna liečba. • **AD + biologická liečba,** napr. SSRI + EKT/ rTMS/VNS[7]. Intervencia indikovaná špeciálne na liečbu TRD na Slovensku momentálne nie je dostupná. Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov TRD na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: serotonin reuptake inhibitors, serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, antidepressive agents, antipsychotic agents, psychotherapy, psychiatric somatic therapies, electric stimulation therapy
Ukazovatele (z angl. **O**utcomes)	

Klinická účinnosť	• **Mortalita** z akejkoľvek príčiny a suicidálna mortalita.
	• **Morbidita**
	  ○ **Zmena v závažnosti depresie,** napr. na škále Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (MADRS je dotazník vypĺňaný lekárom, ktorý meria závažnosť depresie a deteguje zmeny spôsobené liečbou antidepresívami).
	  ○ **Miera klinickej odpovede,** napr. definovanej ako aspoň 50% zníženie MADRS skóre.
	  ○ **Miera remisie,** napr. definovanej ako MADRS skóre nižšie alebo rovné 12.
	  ○ **Čas do relapsu** ochorenia pri pacientoch v stabilnej remisii (v rámci udržiavacej fázy liečby, napr. podľa MADRS.
	  ○ **Zmena vo funkčnosti (sociálna, psychická, kognitívna, fyzická).** Napr. sociálna funkčnosť na škále Sheehan Disability Scale (SDS) (SDS je pacientský dotazník s 5 položkami pre posudzovanie funkčnosti a disability).
	  ○ **Suicidálne myšlienky a správanie**
	• **Kvalita života, napr. meraná podľa dotazníka EQ-5D** (EQ-5D je štandardizovaný dotazník pre meranie kvality života).
	
	Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.

Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:
	  • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5
	Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:
	  • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2
	Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

Dizajn štúdií (z angl. **S**tudy design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu
Bezpečnosť	RCTs Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie

[7] EKT – elektrokonvulzívna terapia, rTMS – repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia, VNS – stimulácia nervus vagus.

Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Klinické postupy vypracované EHA[8]-ESMO a odporúčania UpToDate
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach zahraničných relevantných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií
- Vstupy od odborných spoločností
- Vstupy od pacientskych organizácií

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL[9])
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC[10], IQWiG[11], CADTH[12], HAS[13], ZIN[14])
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od odborných spoločností
- Vstupy od pacientskych organizácií
- Výsledky hodnotenia

[8] EHA z angl. European Hematology Association.
[9] SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.
[10] SMC z angl. Scottish Medicines Consortium.
[11] IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
[12] CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
[13] HAS z fran. La Haute Autorité de Santé.
[14] ZIN z hol. Zorginstitut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.