

Liečivo esketamín (Spravato) v kombinácii s SSRI alebo SNRI na liečbu dospelých pacientov s depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu, ktorí počas súčasnej stredne ťažkej až ťažkej depresívnej epizódy neodpovedali na najmenej dve rôzne liečby antidepresívami

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:
25295

ATC skupina:
N06AX27

ŠÚKL kód:
3289D

Publikované dňa:
6.12.2022

Aktualizované dňa:
7.7.2023

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle
<http://niho.sk/>

Obsah

Obsah	3
Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia.....	11
1. Predmet hodnotenia	12
1.1. Výskumné otázky	12
1.2. Inklúzne kritériá.....	12
2. Metóda	15
2.1. Výskumné podotázky	15
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	15
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	16
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	17
3. Úvod.....	19
3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie	19
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	24
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	30
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	30
4.2. Klinická účinnosť	31
4.3. Bezpečnosť	43
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	45
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti.....	49
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	49
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	49
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	60
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	63
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet.....	65
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet	65
6.2. Základný scenár predložený DR.....	65
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	66
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty.....	71
7.1. Etická analýza	72
7.2. Organizačné aspekty	72
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	73
7.4. Právne aspekty	74
8. Zdroje.....	76
9. Apendix	81
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	81
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	83
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov.....	83
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov.....	87
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	88

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá.....	12
Tabuľka 2: Dávkovanie ESK podľa SPC.....	25
Tabuľka 3: Prehľad klinických štúdií ESK	32
Tabuľka 4: Randomizácia krátkodobých štúdií.....	33
Tabuľka 5: Randomizácia - SUSTAIN-1 -udržiavacia fáza	36
Tabuľka 6: Zmena závažnosti (MADRS) v indukčnej fáze do 28. dňa v krátkodobých štúdiách.....	38
Tabuľka 7: Zmena na škále MADRS - podskupiny podľa počtu predchádzajúcich liečob v TRANSFORM-2, model MRMM	38
Tabuľka 8: Zmena závažnosti (MADRS) v udržiavacej fáze (do 92 týždňov) v štúdiu SUSTAIN-1	39
Tabuľka 9: Podiel počtu pacientov s klinickou odpoveďou - % respondérov a rýchlych respondérov – krátkodobé štúdie	39
Tabuľka 10: Klinická odpoveď - podskupiny podľa počtu predchádzajúcich liečob v TRANSFORM-2.....	40
Tabuľka 11: Podiel počtu pacientov s klinickou odpoveďou po 28 dňoch v štúdiu SUSTAIN-1	40
Tabuľka 12: Podiel počtu pacientov v remisii po 28 dňoch v krátkodobých štúdiách.....	40
Tabuľka 13: Remisia - podskupiny podľa počtu predchádzajúcich liečob v TRANSFORM-2.....	41
Tabuľka 14: Podiel pacientov v remisii oproti počiatočnej hodnote v udržiavacej fáze v štúdiu SUSTAIN-1.....	41
Tabuľka 15: Čas do relapsu a podiel pacientov v relapse v štúdiu SUSTAIN-1.....	41
Tabuľka 16: Zmena na škále Sheehan Disability Scale	42
Tabuľka 17: Podiel pacientov so suicidálnymi myšlienkami*	42
Tabuľka 18: Zmena v kvalite života/zdravia na škále EQ-5D-5L (Sum score)	43
Tabuľka 19: Pravdepodobnosti prechodov pre 4+L MDD podľa DR	52
Tabuľka 20: Výpočet pravdepodobnosti relapsu/straty odpovede pre preferované nastavenie NIHO	53
Tabuľka 21: Pravdepodobnosti prechodov v následnej liečbe a BSC podľa NIHO	55
Tabuľka 22: Kvalita života podľa zdravotného stavu podľa DR	57
Tabuľka 23: Priemerný počet návštev, aplikátorov a náklady na cyklus.....	58
Tabuľka 24: Výsledky základného scenára farmako-ekonomického modelu predloženého DR (diskontované)	60
Tabuľka 25: Výsledky scenára farmako-ekonomického modelu podľa NIHO (diskontované)	62
Tabuľka 26: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	62
Tabuľka 27: Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR.....	66
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	66
Tabuľka 29: Výpočet odhadovaného počtu prevalentných pacientov v roku 2023 podľa NIHO	67
Tabuľka 30: Spotreba antidepresív - predikcia	68
Tabuľka 31: Výpočet odhadovaného počtu nových pacientov liečených ESK podľa NIHO	68
Tabuľka 32: Výsledky dopadu na rozpočet podľa NIHO.....	69
Tabuľka 33: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	70

Obrázky

Obrázok 1: Dizajn štúdie TRANSFORM-2	33
Obrázok 2: Dizajn štúdie SUSTAIN-1.....	35
Obrázok 3: Štruktúra modelu	50

Použité skratky

3+L	tretia a vyššia línia liečby
4+L	štvrtá a vyššia línia liečby
AD	antidepresívum
ANCOVA	analysis of covariance
AOPP	Asociácia na ochranu práv pacienta
APA	Americká psychiatrická spoločnosť
CADTH	Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health
CGI-S	Global Impression-Severity
CI	confidence interval
ČR	Česká republika
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CUA	Cost utility analysis - analýza užitočnosti nákladov
DR	držiteľ registrácie
EKT/ECT	elektrokonvulzívna terapia
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	štandardizovaný dotazník pre meranie kvality života
ESK	esketamín
HAS	La Haute Autorité de santé - Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra)
HR	hazard ratio
HTA	health technology assessment - hodnotenie zdravotníckych technológií
ICUR	incremental cost-utility ratio
IDS-C30	Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating
IHME	Institute for Health Metric and Evaluation
IO	indikačné obmedzenie
ITT	intention-to-treat
JC	jednotková cena
KBT	kognitívno-behaviorálna terapia
LDZ	Liga za duševné zdravie
LGBTI+	lesby, gayovia, bisexuáli/ky, transrodoví ľudia
LSD	Dietylamid kyseliny lysergovej
LSM	least square means - priemer najmenších štvorcov
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MAOI	monoaminoxidázy
MaSSA	melatonínový antagonist a selektívny serotonínový antagonist
MCID	minimal clinically important difference
MDD	major depressive disorder – (veľká) depresívna porucha
MDE	major depressive episode - epizóda veľkej depresívnej poruchy
MDMA	3,4-metylendioxy-N-metylamfetamín
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácie chorôb - verzia 10
MMRM	Mixed Models for Repeated Measures
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva SR

NaSSA	noradrenergické a špecificky sérotonínové AD
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NDRI	Inhibitory spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	network meta-analysis
NMDA	N-metyl-D-aspartát
NTM	nešpecifikovaný terapeutický mix
NÚ	nežiadúce účinky
OAD	orálne antidepresívum
OCD	obsessive-compulsive disorder – obsedantno-kompulzívna porucha
ODOS	Otvorme dvere, otvorme srdcia
p.b.	percentuálne body
PBO	placebo
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PICO	Population-Intervention-Comparator-Outcome
QALY	quality-adjusted life years - roky upravené o kvalitu života
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia
RIMA	Inhibitor monoamín oxidázy A
rTMS	repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia
SARI	serotonínový antagonist a inhibitor spätného vychytávania
SDS	Sheehan Disability Scale
ŠDTP	Štandardné diagnosticko-terapeutické postupy
SMS	sérotonínový modulátor a stimulátor
SNRI	selektívny inhibitor spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku
SPsS SLS	Slovenská psychiatrická spoločnosť
SRE	posilňovač spätného vychytávania sérotonínu
SSRI	selektívny inhibitor spätného vychytávania sérotonínu
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TCA	tricyklické AD
TeCA	tetracyklické AD
TRD	treatment-resistant depression
VNS	stimulácia nervus vagus
ZIN	Zorginstituut Nederland - Holandský inštitút zdravotnej starostlivosti
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
VZP	verejné zdravotné poistenie

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Spravato (esketamín, ESK) v indikácii požadovanej na základe aktualizovanej žiadosti z 27.10.2022 v kombinácii s SSRI/SNRI *pre liečbu dospelých pacientov s depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu, ktorí počas súčasnej stredne ťažkej až ťažkej depresívnej epizódy neodpovedali na tri rôzne liečby antidepresívami (AD) samostatne alebo v kombinácii s ďalším AD alebo v augmentácii s inými liečivami*, pokiaľ
 - nepríde k zmene indikačného obmedzenia podľa NIHO návrhu nižšie, a zároveň
 - držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za balenie, čo zodpovedá ■■■% zľave voči požadovanej úhrade. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri vyššie uvedenej úhrade naďalej spojený s veľkou mierou neistoty. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame dohodnúť s DR úhradu maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje dodatočnú ■■■% zľavu z požadovanej úhrady.

Odporúčame tiež prehodnotenie klinického prínosu a nákladovej efektívnosti lieku do dvoch rokov podľa návrhu NIHO uvedeného nižšie.

- **Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO (iba zmenená časť):**
„Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii so SSRI alebo SNRI na liečbu dospelých pacientov **vo veku 18 – 64 rokov** s depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu **bez psychotických príznakov**, ktorí počas súčasnej stredne ťažkej až ťažkej depresívnej epizódy neodpovedali na tri rôzne liečby AD samostatne alebo v kombinácii s ďalším AD alebo v augmentácii s inými liečivami.
- **Odporúčanie pre následné prehodnotenie klinického prínosu a nákladovej efektívnosti lieku:**
Z dôvodu veľkej miery neistoty najmä ohľadom prínosu lieku v porovnaní s inými potenciálne relevantnými komparátormi navrhujeme záväzné prehodnotiť liek najneskôr po 2 rokoch od zaradenia lieku do Zoznamu kategorizovaných liekov. Pre prehodnotenie navrhujeme, aby DR predložil medzi inými dôkazmi aj výsledky štúdie ESCAPE-TRD porovnávajúcej liečivo ESK s komparátorom AD + kvetiapín a výsledky dlhodobej štúdie bezpečnosti SUSTAIN-3.

Odôvodnenie

- **Rezistentná depresívna porucha (v angl. treatment-resistant depression, TRD) predstavuje výraznú záťaž pre pacientov a ich blízkych, slovenskí odborníci hodnotia liečivo pozitívne.** Pacienti často vyžadujú pomoc okolia, ochorenie obmedzuje každodenné fungovanie pacienta, zníženie pracovnej produktivity (absetizmus a prezentizmus). Ochorenie je spojené s rizikom suicídia, rizikom zhoršenia či dokonca vzniku závažných telesných ochorení (napr. kardiovaskulárnych). U pacientov, ktorým zlyhalo viacero liečob je nižšia šanca, že ďalšia liečba zaberie. Slovenská psychiatrická spoločnosť očakáva zlepšenie stavu pacientov s TRD, ktorých aktuálna liečba neprináša očakávaný benefit a je ekonomicky nákladná.
- **DR predložil porovnanie liečiva ESK iba s komparátorom OAD (orálne AD) typu SSRI/SNRI, s inými potenciálne relevantnými komparátormi používanými v štandardnej praxi porovnanie nepredložil ani v odpovedi na výzvu.** Nepriame porovnanie s inými komparátormi poskytol DR v Anglicku aj v ČR. Analýza bola málo robustná, čo v ČR výrazne prispelo k negatívnemu stanovisku SÚKL, NICE túto skutočnosť vyhodnotil ako faktor prispievajúci k neistote. Je možné predpokladať, že dané komparátory majú vyššiu účinnosť než komparátor použitý DR. Neistotu môžu v budúcnosti znížiť výsledky prebiehajúcej štúdie ESCAPE-TRD porovnávajúcej ESK s augmentačnou liečbou OAD + kvetiapín. Hoci táto štúdia mala

predpokladané ukončenie v 07/2022, jej výsledky dosiaľ neboli publikované, DR ich neposkytol v reakcii na výzvu. Aj táto skutočnosť vyvoláva otázky ohľadom preukázaného prínosu ESK. Uvedené komparátory sa v liečbe rezistentnej depresie predpisujú v režime off-label.

- **Klinickú účinnosť ESK+OAD vs. placebo (PBO)+OAD potvrdila štúdia TRANSFORM-2 pre pacientov s TRD.** Výsledok je však spojený s veľkou mierou neistoty, na základe čoho NIHO od DR vyžiadal úpravu žiadosti pre liečbu v druhej a vyššej línii TRD, čo značí štvrtú a vyššiu líniu depresívnej poruchy, ďalej len 4+L MDD. **V analýze podskupín pacientov bol prínos preukázaný s nižšou neistotou iba pre pacientov v 4+L MDD.** ESK+OAD preukázal vyššiu účinnosť oproti PBO+OAD v krátkodobej štúdii TRANSFORM-2, t.j. zlepšenie na škále MADRS o 4 body pre celú skúmanú populáciu. V skupine pacientov s 1 – 2 predošlými liečbami (2L a 3L MDD) prínos ESK nebol preukázaný. Oproti tomu u pacientov v 4+L MDD bolo na škále MADRS pozorované štatisticky signifikantné zlepšenie o ■ bodov. Hoci DR ako pridanú hodnotu ESK deklaruje rýchly nástup účinku oproti bežným AD, výsledky štúdie nepotvrdili štatisticky signifikantný rozdiel v miere odpovede do 2 dní a udržanie odpovede do 28 dní po podaní. Prínos v podobe zníženej miery relapsu u pacientov s ESK preukázala dlhodobá štúdia SUSTAIN-1 pre skupinu všetkých pacientov. DR nedodal údaje pre 4+L MDD. NICE a ZIN na základe klinickej praxe aj lepších výsledkov posudzovali liečivo pre 4+L MDD, v Holandsku bol v tejto línii aj schválený.

- **Štúdie naznačujú dobrú bezpečnosť a tolerovateľnosť ESK, sú však potrebné výsledky dlhodobého sledovania.** Užívanie ESK je spojené s vyšším výskytom nežiadúcich účinkov, väčšina sa vyskytne bezprostredne po podaní a odznie za jeden deň (75% - 90%). V ramene s ESK sa naprieč štúdiami vyskytlo viac úmrtí (3). DR neidentifikoval ich priame spojenie s užívaním ESK, NICE však vyjadril obavu ohľadom týchto úmrtí. Dáta o dlhodobej účinnosti môže v budúcnosti poskytnúť prebiehajúca jednoramenná štúdia SUSTAIN-3 (výsledky očakávané v 12/2022), do ktorej prešli pacienti z väčšiny ostatných štúdií ESK.

- **Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO vychádza z nedostatočne preukázaného prínosu pre dané populácie pacientov:**

Klinická účinnosť u pacientov vo veku 65+ nebola preukázaná v štúdii TRANSFORM-3. Model nákladovej efektívnosti je založený na štúdiách s populáciou 18 – 64 rokov. DR vyhovel požiadavke SÚKL upraviť požadovanú indikáciu pre pacientov do 65 rokov, pozitívne odporúčanie pre túto populáciu vydal francúzsky HAS aj holandský ZIN.

Všetky štúdie vylúčili pacientov s psychotickými príznakmi a inými vybranými pridruženými psychiatrickými ochoreniami. Liečivo pre populáciu bez psychotických príznakov hodnotil aj SÚKL, v Holandsku je ESK hrađený pre túto užšiu skupinu. Pacientov bez psychotických príznakov možno popri iných vylúčených skupinách najjednoduchšie identifikovať podľa kódu diagnózy F32.3 a F33.3.

- **Výsledky štúdií sú všeobecne spojené s veľkou mierou neistoty, prínos ESK môže byť nadhodnotený.** Neistotu ohľadom prínosu výrazne zvyšuje krátke trvanie indukčných štúdií, možné odslepenie štúdií, neznámy dlhodobý účinok ESK po vysadení, užívanie nového OAD spolu s ESK v rozpore s klinickou praxou, dizajn štúdií spojený so selection bias, a ďalšie. V podskupine 4+L MDD je neistota spojená s malou vzorkou pacientov.
- **Veľká miera neistoty bola dôvodom pre negatívne stanoviská viacerých HTA inštitúcií.** NICE vydal finálne negatívne stanovisko v 11/2022 v 3+L, resp. 4+L MDD. SÚKL vydal už druhé negatívne stanovisko pre ESK v 08/2022 v 3+L MDD. Negatívne stanoviská pre 3+L MDD vydali CADTH v 12/2020, IQWiG v 03/2021 a MZ SR v 06/2021. Pozitívne stanoviská za špecifikovaných podmienok vydali SMC v 09/2020 a HAS v 07/2020 pre 3+L MDD, a ZIN pre 4+L MDD v 07/2021.
- **ESK pri navrhovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti pri porovnaní v rámci CUA s OAD.** ESK dosahuje ICUR voči OAD vo výške 87 909 eur/ QALY, pričom prahová hodnota je ■ eur. Aby bol liek Spravato nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.,

úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur, čo znamená zľavu ■■■% voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 222,64 eur.

Vzhľadom na veľkú neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■%, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur. Výsledok nákladovej efektívnosti je aj pri úhrade ■■■ eur za balenie spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu chýbajúceho porovnania s inými komparátormi, než OAD. Ďalej v modeli figurujú neistoty ohľadom pravdepodobností prechodov v línii s ESK aj v následných líniiach, pravdepodobností ukončenia liečby, dlhodobého účinku ESK alebo modelovania ochorenia MDD vzhľadom na jeho epizodický/chronický charakter.

- **Predpokladáme, že ak by bola dohodnutá s DR minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti** podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., sumárna úhrada VZP za Spravato v tretí rok by bola vo výške ■■■ – ■■■ mil. eur, v závislosti od zvoleného variantu prevalencie MDD v SR. Čistý dopad na rozpočet v roku 2025 odhadujeme na ■■■ – ■■■ mil. eur. Pri splnení odporúčanej zľavy NIHO by bola sumárna úhrada v treťom roku v rozmedzí ■■■ – ■■■ mil. eur.

Dopad na rozpočet je však spojený s neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov pre danú indikáciu, vývoja dostupnosti psychiatrickej starostlivosti, vývoja penetrácie lieku Spravato a tiež v chýbajúcom odhade nákladov na implementáciu liečby ESK.

Aktualizácia hodnotenia dňa 7.7.2023

- DR predložil aktualizovanú žiadosť typu A1N dňa 30.6.2023, z dôvodu procesných aspektov bolo preto potrebné vydať aktualizáciu NIHO hodnotenia.

A1N žiadosť zahŕňa výsledky analýzy nákladovej efektívnosti totožné s výsledkami v žiadosti A1P predloženej 27.10.2022, rozdiel je len v návrhu indikačného obmedzenia, ktoré je po novom v súlade s odporúčaním NIHO z 6.12.2022¹. V žiadosti sme neidentifikovali žiadne iné relevantné rozdiely.

NIHO preto naďalej trvá na plnom znení pôvodného hodnotenia okrem odporúčania úpravy indikačného obmedzenia, keďže to už bolo zo strany DR aktualizované. Vzhľadom na potrebu úpravy formulácií textov k indikačnému obmedzeniu na viacerých miestach hodnotenia, NIHO tento aspekt z časových dôvodov v texte neupravilo.

- **Poznámka:** od času vydania pôvodného hodnotenia NIHO došlo k úprave prahovej hodnoty v dôsledku zverejnenia presnej výšky HDP pre rok 2023². Úprava prahovej hodnoty by v odporúčaní NIHO zmenila úhradu pre splnenie podmienky nákladovej efektívnosti v súlade s §7 zákona 363/2011 Z.z. na maximálne ■■■ eur za balenie, čo zodpovedá zľave ■■■% voči úhrade požadovanej DR. Oproti pôvodnému odporúčaní NIHO ide o zvýšenie odporúčanej úhrady o ■■■%, čo NIHO považuje za zanedbateľnú zmenu. Z tohto dôvodu NIHO ponecháva pôvodné výsledky analýzy nákladovej efektívnosti, dopadu na rozpočet a k tomu prislúchajúce odporúčania NIHO nezmenené.

¹ 20.3.2023 DR takto upravil indikačné obmedzenie na žiadosť MZ SR ešte v rámci konania žiadosti A1P.

² Zmena prahovej hodnoty z 36 085 eur na 36 217 eur, podľa vyhlášky 298/2022 Z.z.

Aktualizácia dokumentu

Dokument bol aktualizovaný 7.7.2023, do záveru bola doplnená časť „Aktualizácia hodnotenia dňa 7.7.2023“, ostatné časti ostali nezmenené. DR predložil aktualizovanú žiadosť typu A1N dňa 30.6.2023, z dôvodu procesných aspektov bolo preto potrebné vydať aktualizáciu NIHO hodnotenia. Podrobnejšie vysvetlenie k dôvodu aktualizácie žiadosti uvádzame nižšie:

- 15.5.2023 v rámci procesu kategorizácie vydalo Ministerstvo zdravotníctva SR (MZ SR) prvostupňové rozhodnutie³ o zaradení lieku Spravato do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL).
- 15.6.2023 MZ SR vydalo druhostupňové rozhodnutie, v ktorom rozhodlo o zrušení prvostupňového rozhodnutia a vrátení žiadosti na nové prejednanie a rozhodnutie. Tomuto rozhodnutie predchádzala námietka účastníka konania (Dôvera zdravotná poisťovňa). Ministerstvo vyhoveló námietke, keďže žiadosť z 25.4.2022 bola predložená ako A1P (žiadosť o podmienenú kategorizáciu) v súlade so znením § 15 Zákona platným do 31.7.2022. Zmenou zákona k 1.8.2022 došlo k zrušeniu inštitútu podmienenej kategorizácie, v tom prípade mala byť predložená nová žiadosť ako A1N (žiadosť o kategorizáciu podľa § 10 Zákona)⁴.
- 28.6.2023 MZ SR vyzvalo DR zmeniť žiadosť A1P na A1N v rámci pokračovania konania.
- 30.6.2023 DR predložil aktualizovanú žiadosť v rámci pokračujúceho konania ID 25295. Vo verejnej časti portálu kategorizácie predložil DR žiadosť A1N, farmako-ekonomický rozbor (FER) a ďalšie dokumenty. Aktualizovaná žiadosť zahŕňa výsledky analýzy nákladovej efektívnosti totožné s výsledkami v žiadosti A1P predloženej 27.10.2022, rozdiel je len v návrhu indikačného obmedzenia, ktoré je po novom v súlade s odporúčaním NIHO z 6.12.2022⁵. V žiadosti sme neidentifikoval žiadne iné relevantné rozdiely.

DR v neverejnej časti portálu DR predložil a) plnú verziu FER v súlade so žiadosťou A1N, a tiež b) verziu FER, ktorú už v minulosti (31.1.2023) predložil ako reakciu na hodnotenie NIHO z 6.12.2022.

NIHO v tejto aktualizácii reaguje na žiadosť, resp. farmako-ekonomický rozbor, ktorý je v súlade so žiadosťou A1N vo verejnej časti portálu kategorizácie, teda s výsledkami analýzy nákladovej efektívnosti totožnými s výsledkami v žiadosti A1P predloženej 27.10.2022 a aktualizovaným indikačným obmedzením.

³ S18375-2023-OKCHL-25295; Dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25295>

⁴ <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/ObjectionDetails/656>

⁵ 20.3.2023 DR takto upravil indikačné obmedzenie na žiadosť MZ SR ešte v rámci konania žiadosti A1P.

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	25.4.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	7.5.2022 (6.5.2022 DR doplnil všetky potrebné dokumenty na portáli kategorizácie)
Zverejnenie projektového protokolu	15.7.2022
Prerušenie konania č. 1	19.8.2022 – 13.09.2022 (18.8.2022 bola zverejnená výzva č.1; 13.09.2022 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	29.9.2022 – 27.10.2022 (28.9.2022 bola zverejnená výzva č.2; 27.10.2022 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 3	5.11.2022 – 2.12.2022 (4.11.2022 bola zverejnená výzva č.3; 2.12.2022 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	6.12.2022
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie .

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu. • MKCH-10⁶: F32.- a F33.- • MeSH⁷: Depressive Disorder, Major <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu, ktorí počas súčasnej stredne ťažkej až ťažkej depresívnej epizódy neodpovedali na najmenej dve rôzne liečby antidepresívami. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Totožná s populáciou v EMA.
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Esketamín je AD s rýchlym nástupom účinku (do 24 hodín). Je inhibítorom proteínu na povrchu neurónov, zvaného NMDA⁸, ktorý má vplyv na reguláciu nálad. • Esketamín sa užíva ako nazálny sprej pod dohľadom lekára v ambulancii. Začiatková 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). <p>MeSH: esketamine</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>V tretej línii liečby depresie (t.j. prvá línia liečby TRD) sa užívajú najmä AD z rôznych farmakologických skupín a v rôznych režimoch.</p> <p>AD podľa farmakologických skupín:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SSRI – najčastejšie užívané AD • SNRI - najčastejšie indikované AD po SSRI

⁶ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). Duševné poruchy a poruchy správania (F00-F99).

⁷ MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

⁸ N-metyl-D-aspartát.

	<ul style="list-style-type: none"> • Atypické AD (napr. vortioxetín, mirtazapín) – majú odlišný mechanizmus účinku ako bežné antidepresíva. • MAOI (moklobemid) – inhibítor monoaminoxidázy, AD staršej generácie s horším bezpečnostným profilom, užívaný ojedinele a vo vyšších líniiach liečby. • TCA a TeCA –(napr. amitriptylín, imipramín) – tricyklické a tetracyklické AD, užívaný ojedinele a vo vyšších líniiach liečby. <p>Liečebné režimy v tretej línii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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/VNS⁹. <p>Intervencia indikovaná špeciálne na liečbu TRD na Slovensku momentálne nie je dostupná.</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov TRD na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: serotonin reuptake inhibitors, serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, antidepressive agents, antipsychotic agents, psychotherapy, psychiatric somatic therapies, electric stimulation therapy</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalita z akejkoľvek príčiny a suicidálna mortalita. • Morbidity <ul style="list-style-type: none"> ○ Zmena v závažnosti depresie, napr. na škále Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (MADRS je dotazník vyplňaný 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 patientsky 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). <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
<p>Bezpečnosť</p>	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>

⁹ EKT – elektrokonvulzívna terapia, rTMS – repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia, VNS – stimulácia nervus vagus.

Dizajn štúdií (z angl. Study 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
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

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy APA, ČPS, MZ SR a odporúčania UpToDate.
- Súhrnné charakteristiky liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL, CADTH, ZIN)¹⁰.
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL, CADTH, ZIN).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

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).

¹⁰ National Institute for Health and Care Excellence, Státní ústav na kontrolu léčiv, Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, Zorginstituut Nederland

- 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 hodnotených 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 kľásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

V dňoch 26. – 27.7. 2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE a SÚKL.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 4.8.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (LG) a kontrolované druhým (MS).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinických štúdií a nepriameho porovnania poskytnutého DR boli prebrané z hodnotenia NICE, CADTH a SÚKL.

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s TRD, ktorým bola podávaná liečba ESK + AD. Komparátorom v štúdiu mohli byť v súlade s PICO:

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.
- **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/VNS¹¹.

Boli nájdené 4 RCT relevantné pre hodnotenie účinnosti a bezpečnosti technológie, ktoré spĺňajú kritériá pre definíciu populácie, intervencie, komparátora a sú k dispozícii publikované výsledky. Zároveň bola nájdená ďalšia 1 klinická jednoramenná štúdia fázy 3 relevantná pre hodnotenie bezpečnosti technológie.

¹¹ EKT – elektrokonvulzívna terapia, rTMS – repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia, VNS – stimulácia nervus vagus.

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie¹²

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk a na portáli www.mzsr.kategorizacia.sk dňa 15.07.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (15.07.2022) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti.

Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej psychiatrickej spoločnosti (SPsS). Do hodnotenia sa zapojil jeden odborník z radu zástupcov SPsS.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 15.07.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 2 organizácie: Asociácia na ochranu práv pacienta (AOPP) a Liga za duševné zdravie (LDZ). Organizácia LDZ posunula žiadosť NIHO organizácii Otvorme dvere, otvorme srdcia (ODOS), ktorá sa ako jediná zapojila do hodnotenia. ODOS pravidelne komunikuje a má stretnutia s viac ako 14 patientskymi organizáciami.

¹² Pre zachovanie anonymizácie zapojených odborníkov a pacientov a ich zástupcov uvádzame ich vyjadrenia konzistentne v mužskom rode.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme Ministerstvu zdravotníctva SR (MZ SR). Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejného poistenia hrazené pre čo najväčší počet pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR požadovať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Zverejňovanie hodnôt ICUR finálnych nastavení je štandardnou praxou napríklad anglického NICE. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, kedy by napríklad bolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by bolo možné verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov jednotlivých hodnotení, pričom v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie

Zdravotný problém a súčasné použitie technológie (CUR)	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetná hodnotená indikácia a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002) [1]

Depresívna porucha (alebo veľká depresívna porucha, v angl. major depressive disorder, MDD)¹³ 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, pre splnenie diagnostiky má trvať minimálne 2 týždne.

Z hľadiska klasifikácie diagnóz možno depresívnu poruchu deliť na prvú a rekurentnú¹⁴. Depresívna porucha sa ďalej delí na:

- Lahkú depresívnu epizódu
- Stredne ťažkú depresívnu epizódu
- Ťažkú depresívnu epizódu bez psychotických príznakov
- Ťažkú depresívnu epizódu s psychotickými príznakmi
- Iné depresívne epizódy a nešpecifikované depresívne epizódy

Závažnosť depresívnej epizódy je určená podľa diagnostických kritérií (časť 3.1.3).

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). Pacienti s TRD majú dlhšie trvanie epizódy depresie, vyššie riziko úzkosti, samovraždy a vyšší počet hospitalizácií [2].

¹³ Výraz “major” (veľká) neoznačuje závažnosť depresie. Ochorenie v texte ďalej označujeme zameniteľne ako depresívna porucha, veľká depresívna porucha a MDD.

¹⁴ MKCH-10: F32 a F33.

Cieľová populácia (A0007, A0023)

Držiteľ registrácie (DR) požaduje úhradu pre dospelých pacientov s depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu, ktorí počas súčasnej stredne ťažkej až ťažkej depresívnej epizódy neodpovedali na najmenej dve rôzne liečby antidepresívami 3. Diagnostické kritériá pre stredne ťažkú a ťažkú depresívnu epizódu sú uvedené v časti 3.1.3. DR nešpecifikoval, či v rámci ťažkej depresívnej poruchy zahŕňa aj pacientov s psychotickými príznakmi, prípadne, či nezahŕňa pacientov, ktorým bola diagnostikovaná Iná depresívna epizóda a Nešpecifikovaná depresívna epizóda. ■ Predpokladáme, že na Slovensku je približne **33,4-tisíc až 37,5-tisíc pacientov s TRD v prvej a vyššej línii liečby** (v tretej a vyššej línii liečby depresívnej poruchy, pri odkazovaní na postupnosť liečebných línii ďalej v texte uvádzané aj ako 3+L MDD). Skutočná prevalencia môže byť vyššia (kvôli vysokému počtu neliečených pacientov) alebo nižšia (po zohľadnení veku a očistení o pacientov s miernou depresiou alebo v remisii).

DR v žiadosti udáva odhad prevalencie depresie na Slovensku (diagnóza F32-F33 podľa MKCH-10) podľa slovenských odborníkov z odboru psychiatria 394 387 pacientov. Mnohí pacienti však nie sú liečení kvôli slabej diagnostike, nedostupnej špecializovanej zdravotnej starostlivosti a stigmatizácii duševných porúch.

DR cituje štúdiu Babela (2019) [4], podľa ktorej 185 467 pacientom v diagnózach F32 a F33 bola poskytovaná zdravotná starostlivosť v roku 2018. Podľa odhadov organizácie Institute for Health Metric and Evaluation (IHME) bola prevalencia depresívnej poruchy (major depressive disorder) v roku 2019 v celej populácii na Slovensku 112 496 pacientov [5].

DR v žiadosti ďalej uvádza údaje o podieloch pacientov podľa línie liečby z prierezovej štúdie zo zdravotných záznamov pacientov. Podľa tejto štúdie bolo liečených v 1. línii liečby ochorenia 43,86% z celkového študovaného súboru (n= 1030 pacientov), pričom všetci títo pacienti boli liečení liekmi zo skupiny SSRI (selektívny inhibitor spätného vychytávania serotonínu) alebo SNRI (inhibitor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu), v 2. línii bolo 33,10% pacientov, v 3. línii 14,15%, na ostatných líniiach liečby 6,11% a podiel neliečených pacientov predstavuje 2,78% (MKCH – 10) [6].

Podľa podielov z tejto štúdie je v 3+L MDD 20,26% liečených pacientov, tzn. **22 792** (celkový počet podľa IHME) – **37 576** (celkový počet podľa Babela (2019)) pacientov. Odborník, ktorého oslovil NIHO, predpokladá 5% - 12% pacientov vhodných na liečbu novým liečivom pre 3+L MDD, čo môže predstavovať 8 247 – 22 256¹⁵ pacientov. Táto prevalencia však zahŕňa všetky vekové skupiny a tiež diagnózy miernej epizódy depresívnej poruchy (F32.0., F33.0) alebo pacientov v remisii (F32.4, F32.5, F33.4). Podľa údajov NCZI zo všetkých pacientov užívajúcich lieky pre diagnózu F32 a F33 až 16% z nich malo miernu epizódu alebo sa nachádzali v remisii. Z dostupných údajov nie je možné určiť, koľkí z týchto pacientov mali TRD, teda boli v 3+L MDD.

Z analýzy klinického prínosu v tomto hodnotení (časť 4) vyplynulo, že liečivo má výrazne vyšší prínos u pacientov v druhej a vyššej línii liečby TRD, teda v 4+L MDD. Ekonomické hodnotenie bolo zamerané už len na pacientov v 4+L MDD. Vzhľadom na výsledky klinickej účinnosti a bezpečnosti navrhujeme úpravu patientskej skupiny v rámci požadovanej indikácie pre liečivo ESK zúžiť na pacientov v 4+L MDD bez psychotických príznakov vo veku 18 – 64 rokov. Pre túto skupinu pacientov odhadujeme počet pacientov na 971 – 1 600 pacientov, podrobný výpočet je uvedený v časti 6.3.1.

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1]

Jednoznačné dôvody vzniku depresie nie sú známe. Je spôsobená kombináciou genetických, biologických, psychologických, sociálnych a environmentálnych faktorov [7]. Depresívna porucha sa často objavuje v mladom veku (20 – 30 roční), ale môže sa vzniknúť v ktoromkoľvek veku. Diagnostikuje sa častejšie u žien, čo však môže súvisieť s tým,

¹⁵ Dolný interval – 5% z populácie podľa IHME (2022), horný interval – 12 % z populácie podľa Babela (2019).

že ženy častejšie vyhľadajú pomoc. Ďalším dôvodom rozdielu medzi pohlaviami sú odlišné prejavy u žien a mužov, ktoré môžu sťažiť diagnostiku; u mužov sa môže depresia častejšie prejavovať zvýšeným užívaním alkoholu [8].

Rizikové faktory vzniku TRD sú komorbidné fyzické (koronárna choroba srdca, ochorenia štítnej žľazy) a duševné ochorenia (úzkosti, poruchy osobnosti, škodlivé užívanie alkoholu a drog), chronická bolesť, užívanie niektorých liekov (napr. glukokortikoidy), závažnosť symptómov depresie, suicídne myšlienky a sklony, traumatické zážitky (napr. vojnový konflikt, násilie, zneužívanie, finančné problémy, problémy vo vzťahoch, samota, chronické ochorenie a pod.). Medzi ďalšie faktory patria osobnostné črty (nízke sebavedomie, vzťahová závislosť), vznik depresie pred 18. rokom života, opakované depresívne epizódy, strata zamestnania a nízky socio-ekonomický status. Okrem toho sú rizikami pre vznik depresie ako takej príslušnosť k LGBTI+ komunite, osobná alebo rodinná história duševných porúch, biologické zmeny v mozgu alebo hormonálne zmeny.

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004) [9]

Neliečená depresia môže trvať od niekoľkých týždňov až po niekoľko rokov, v závislosti od príčiny vzniku depresie, jej závažnosti a životného štýlu pacienta. Výskum prevalencie neliečenej depresívnej poruchy ukázal, že do 12 mesiacov sa do štádia remisie dostane 53 % pacientov čakajúcich na liečbu v primárnej starostlivosti [10].

Pacienti s TRD už z definície podstúpili dve línie liečby. Nenašli sme zdroje, ktoré by uvádzali prirodzený priebeh TRD po vysadení liečby.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie trpí depresiou globálne 5% dospelých populácie a aspoň raz za život sa vyskytne približne u tretiny populácie vo vyspelých krajinách [11]. Podľa odhadov IHME bola v roku 2019 prevalencia depresívnej poruchy na Slovensku 30 pacientov na 1 000 obyvateľov [5].

Symptómami depresie sú vo všeobecnosti pocity smútku, prázdnoty a beznádeje, iritovateľnosť, strata záujmu o predtým obľúbené aj bežné aktivity, poruchy spánku, nedostatok energie, znížená alebo naopak zvýšená chuť do jedla, zhoršené kognitívne schopnosti, pocity viny a hanby, suicídne tendencie a nevysvetliteľné fyzické problémy (napr. bolesti). Pri stredne závažnej a závažnej epizóde sa vyskytuje viac symptómov súčasne (viac v časti 3.1.3) [1].

Depresia prináša so sebou riziko suicídia, riziko zhoršenia či dokonca vzniku závažných telesných ochorení (napr. kardiovaskulárnych), ale aj významné riziko zhoršenia funkčnosti pacienta v jeho každodennom živote. Depresia na rozdiel od ostatných závažných porúch zdravia sa okrem absentizmu vyznačuje aj fenoménom prezentizmu, kedy je chorý v práci prítomný, ale jeho produktivita je minimálna [12].

Prevalenciu TRD nie je možné jednoznačne určiť kvôli chýbajúcej štandardizovanej definícii [13]. Rôzne zdroje udávajú prevalenciu TRD ako 10% - 30% pacientov s depresiou [14, 15]. TRD vytvára kumulatívne nepomerne vyššie náklady pre spoločnosť ako nerezištantné typy depresie [16].

Cieľom liečby je remisia (teda zmiernenie až vymiznutie príznakov). U pacientov, ktorým zlyhalo viacero liečob je nižšia šanca, že ďalšia liečba zaberie. Pravdepodobnosť zlyhania liečby je vyššia u pacientov s TRD a úzkostnými symptómami, inými duševnými poruchami a chýbajúcou sociálnou podporou [13].

Pacientska organizácia ODOS uviedla, že v dôsledku vzniku ochorenia bolo potrebné, aby pacienti vyhľadali pomoc psychiatria. Pacienti si vyžadujú pomoc okolia – príbuzných alebo opatrovateľov, ak sa pacienti nachádzajú v domovoch sociálnych služieb. Z rodiny pomáha najčastejšie ten, kto je schopný či nemá pracovné záväzky, teda partner alebo dieťa či rodič. Často musí príbuzný z práce odísť.

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Predmetom tohto hodnotenia je TRD pri súčasnej stredne ťažkej alebo ťažkej depresívnej epizóde (bez určenia, či ide o epizódu s psychotickými príznakmi alebo bez nich), vrátane rekurentnej depresívnej poruchy. Diagnostika týchto štádií ochorenia sa však odvodzuje od symptómov depresívnej epizódy ako takej a definuje ich početnosť a typovosť jednotlivých symptómov.

Medzinárodná klasifikácia chorôb -10. decenálna revízia (MKCH-10) [17]

Podľa štandardných postupov je na Slovensku záväzná diagnostika podľa MKCH-10 [12]. V typických miernych, stredne ťažkých alebo ťažkých depresívnych epizódach pacient trpí zníženou náladou, zníženou energiou a zníženou aktivitou. Schopnosť užívať si, záujem a sústredenie je znížená a bežná je výrazná únava aj po minimálnej námahe. Spánok je zvyčajne narušený a chuť do jedla znížená. Sebaúcta a sebavedomie sú takmer vždy znížené a dokonca aj v miernej forme sú často prítomné myšlienky viny alebo bezcennosti. Znížená nálada sa zo dňa na deň takmer nemení, nereaguje na okolnosti a môže byť sprevádzaná takzvanými „somatickými“ príznakmi, ako je strata záujmu a príjemných pocitov, ranné prebudenie niekoľko hodín pred zvyčajným časom. Depresia je najhoršia v ráno, vyskytuje sa výrazná psychomotorická retardácia, nepokoj, strata chuti do jedla, strata hmotnosti a strata libida. V závislosti od počtu a závažnosti symptómov môže byť depresívna epizóda špecifikovaná ako mierna, stredná alebo ťažká.

- **Mierna depresívna epizóda.** Zvyčajne sú prítomné dva alebo tri z vyššie uvedených symptómov. Pacienta to zvyčajne trápi, ale pravdepodobne bude môcť pokračovať vo väčšine aktivít.
- **Stredne ťažká depresívna epizóda.** Zvyčajne sú prítomné štyri alebo viac z vyššie uvedených symptómov a pacient bude mať pravdepodobne veľké ťažkosti pokračovať v bežných aktivitách.
- **Ťažká depresívna epizóda bez psychotických symptómov.** Epizóda depresie, pri ktorej sú viaceré z vyššie uvedených symptómov výrazné a znepokojujúce, typicky strata sebaúcty a predstavy o bezcennosti alebo viny. Samovražedné myšlienky a činy sú bežné a zvyčajne je prítomných množstvo „somatických“ symptómov.
- **Ťažká depresívna epizóda s psychotickými symptómami.** Epizóda depresie, ako je opísaná v F32.2, ale s prítomnosťou halucinácií, bludov, psychomotorickej retardácie alebo stuporov tak závažných, že bežné spoločenské aktivity sú nemožné; môže hroziť ohrozenie života samovraždou, dehydratáciou alebo hladovaním. Halucinácie a bludy môžu alebo nemusia byť v súlade s náladou.

Štandardné diagnosticko-terapeutické postupy (ŠDTP) na Slovensku [12]

Diagnostika depresívnej poruchy na Slovensku vychádza z manuálnu Medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH-10).

Podľa ŠDTP je diagnostika depresívnej epizódy založená v prvom rade na podrobnom klinickom psychiatrickom vyšetrení, anamnestických údajoch (niekedy aj s potrebou heteroanamnézy) a starostlivom vyhodnotení klinickej symptomatiky (psychopatologických symptómov a priebehových charakteristík).

Stanovenie diagnózy musí prebiehať na základe klinického vyšetrenia podľa platných diagnostických kritérií a anamnézy pacienta: Pacient vykazuje depresívnu náladu aspoň dva týždne a bola vylúčená história hypomanickej alebo manickej epizódy a taktiež bolo vylúčené, že súčasná epizóda je spôsobená užívaním psychoaktívnych látok alebo organickou duševnou poruchou. Následne sa určia typy symptómov a ich počet pre stanovenia závažnosti a typu depresívnej epizódy.

Pre prvotné zachytenie ochorenia alebo posúdenie závažnosti depresie sa ďalej môžu používať sebaopisovacie dotazníky (napr. PHQ-9, The Patient Health Questionnaire) alebo objektívne hodnotiace inštrumenty (napr. MARS, Montgomery Asberg Depression Rating Scale). Klinický psychológ môže ďalej vykonať psychodiagnostické vyšetrenie (najmä projektívne metódy). Tieto však nenahrádzajú klinické vyšetrenie.

Odborník, ktorého oslovil NIHO, potvrdil, že diagnostika TRD prebieha na základe platných diagnostických kritérií.

Pacientska organizácia ODOS uviedla, že pacienti zvyčajne absolvujú psychiatrické vyšetrenie, aj opakované, niekedy sa dopĺňa pomocné psychologické vyšetrenie. Stanovenie diagnózy býva vo väčšine prípadov po prvom vyšetrení, samozrejme, niekedy je potrebné absolvovať viacero vyšetrení.

UpToDate [13]

Postupy podľa UpToDate uvádzajú, že na vylúčenie organickej príčiny poruchy, resp. určenie prípadného podielu na nej, sa vykonávajú v prípade potreby laboratórne vyšetrenia (napr. vyšetrenie krvi pre výskyt anémie) a neurozobrazovacie vyšetrenia (napr. cievne mozgové príhody, skleróza multiplex), prípadne konziliárne vyšetrenia lekárom inej špecializácie prekračujúce kompetencie psychiatra (napr. endokrinológ).

Pre diagnostiku TRD musia byť splnené kritériá pre diagnostiku MDD (vyššie). Ďalej sa odporúča posúdiť históriu užívania liekov ako glukokortikoidy a interferóny, výskyt pridružených psychiatrických porúch a predchádzajúcu liečbu (typ liečby, dávkovanie, trvanie, nežiaduce účinky a dodržiavanie liečebného režimu).

Podľa UpToDate používanie hodnotiacich inštrumentov (napr. MADRS, PHQ-9) v klinickej praxi nie je bežné. Tieto inštrumenty sa používajú častejšie v klinickom výskume. V požadovanej indikácii však DR po konzultácii so slovenskými odborníkmi uvádza, dotazník CGI-S sa má používať pre vyhodnotenie klinickej odpovede na liečbu esketamínom.

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

Keďže pacienti s TRD podľa definície užívali už dve línie liečby antidepresívami, ich ďalšia liečba sa odvíja od konkrétneho typu a priebehu predchádzajúcej liečby.

Cieľom liečby (rezistentnej) depresívnej poruchy by malo byť dosiahnutie stavu bez príznakov ochorenia, t.j. remisie [18].

Americká psychiatrická spoločnosť (APA)

Zohľadňujeme odporúčania APA, keďže sú základom štandardných postupov na Slovensku a celoeurópske štandardy nie sú dostupné.

V postupoch APA z roku 2011 [19] sa nenachádzajú odporúčania špecificky pre TRD. Pri chýbajúcej odpovedi na liečbu, t.j. ak sa aspoň mierne zlepšenie príznakov nepozoruje do 4 – 8 týždňov od začiatku liečby, mala by sa prehodnotiť diagnóza, posúdiť vedľajšie účinky, komplikujúce súčasne sa vyskytujúce stavy a psychosociálne faktory a upraviť plán liečby. Je tiež dôležité posúdiť kvalitu vzťahu s lekárom/terapeutom a dodržiavanie liečby. Pre liečených pacientov antidepresívom je odporúčaná

- optimalizácia dávky liekov je prvý krok, ak je záťaž vedľajšími účinkami tolerovateľná a liek nebol podávaný v najvyššej možnej dávke.
- augmentácia antidepresív s psychoterapiou
- prechod na iné AD v rámci rovnakej skupiny (napr. SSRI)
- prechod na AD inej skupiny (z SSRI na SNRI/TCA, okrem MAOI)
- augmentácia antidepresív s inými liečivami v rámci rovnakej skupiny (napr. SSRI)
- augmentácia antidepresív s inými liečivami v rámci inej skupiny (okrem MAOI)
- augmentácia inými látkami (napr.: lítiom, hormónmi štítnej žľazy, atypickým antipsychotikom)
- EKT, VNS (ak pacienti neodpovedali na 4 línie liečby), fototerapia
- MAOI v špeciálnych prípadoch
- augmentácia anxiolytickou liečbou pri úzkostiach alebo nespavosti

Americká psychologická spoločnosť

V postupoch z roku 2019 Americká psychologická spoločnosť [20] odporúča pri čiastočnej alebo chýbajúcej odpovedi na počiatočnú liečbu antidepresívom zmeniť liečbu z monoterapie antidepresívom na monoterapiu kognitívnu psychoterapiou alebo zmeniť antidepresívum (odporúčané); pridať psychoterapiu (interpersonálnu, KBT, psychodynamickú) alebo pridať ďalšie antidepresívum (podmienene odporúčané). Tieto postupy sa nezameriavajú na pacientov s psychotickými príznakmi.

Česká psychiatrická společnost (ČPS) [21]

V stanovisku v rámci konania o liečive esketamín v ČR ČPS uviedla, že ak boli použité dve SSRI, je možné použiť liečivá zo skupiny SNRI, t.j. venlafaxín, resp. duloxetín. Vortioxetín alebo agomelatín sú v poslednej dobe aplikované s ohľadom na profil znášateľnosti, ktorý ovplyvňuje perzistenciu chorých v liečbe, v druhej línii. Po zhodnotení terapeutickú účinnosti AD z tretej línie tak nasleduje augmentácia antipsychotikom (najčastejšie kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním, prípadne off-label antipsychotikami (aripiprazol). EKT je indikovaná predovšetkým pri depresívnych poruchách závažnej intenzity, kedy chorý vyžaduje hospitalizáciu, t.j. epizód psychotických, katatónnych, s výraznou psychomotorickou retardáciou, odmietaním tekutín a potravy, u vysokého suicidálneho riziká, v prípade potreby rýchleho terapeutického účinku alebo pri predchádzajúcom účinku. KBT môže byť vhodným a žiaducim doplnením farmakoterapia u indikovaných pacientov, ale má svoje limitácie (nedostatok hrađených služieb a dlhé čakacie doby). V prípade, že pacient neodpovedá na liečbu, je zvolená 3. línia liečby, a to (z klinickej praxe vyplýva, že úplne výnimočne) monoterapia AD z inej triedy ako v predchádzajúcich líniiach. Pokiaľ nie je dosiahnuté aspoň čiastočné odpovede, môže dôjsť k augmentácii. Vo väčšine prípadov je až v 4. línii liečby je zvažovaná kombinácia AD, v praxi býva využívaná skôr. Súčasne sú aplikované biologické metódy alebo psychoterapia.

ŠDTP na Slovensku [12]

ŠDTP v súlade s postupmi APA (2011) ako hlavné typy liečby depresívnej poruchy uvádzajú farmakoterapiu (najmä antidepresívami, medzi inými uvádzajú aj esketamín), v indikovaných prípadoch EKT, rTMS, VNS, fototerapiu (najmä pri sezónnej depresii), ako podporná liečba sú používané rôzne typy psychoterapie.

Pri nedostatočnej odpovedi na liečbu, a teda aj pri TRD, sa používajú rôzne režimy vrátane obmien v užívaní rôznych liečiv zo skupiny antidepresív v súlade s odporúčaniami APA v postupoch z roku 2011.

Pri liečbe neresponzívnych pacientov pri kombinácii AD odporúčajú napr. SSRI/SNRI plus mirtazapín, ako možnosť uvádzajú tiež augmentáciu esketamínom.

Liečba často prebieha dlhodobo (tzv. profylaktická liečba), keď sa používajú najmä antidepresíva, ale často aj tymoprofylaktiká (lítium a antiepileptiká). Ukončenie liečby v udržiavacej/pokračujúcej a profylaktickej fáze by malo prebiehať postupne v priebehu niekoľkých týždňov, aby sa predišlo rozvoju syndrómu z vysadenia.

Odborník, ktorého oslovil NIHO, potvrdil, že liečba TRD prebieha na základe platných ŠDTP. Ako následné línie liečby uviedol odborník stabilizačnú, profylaktickú liečba a následne psychorehabilitačnú liečbu.

Pacientska organizácia ODOS zvedla, že lekár vykonáva psychiatrické vyšetrenie a používa pomocné škály dotazníkov. V liečbe pacienti najčastejšie užívajú psychofarmaká. Súčasná liečba je u pacienta dobre tolerovaná, ak sa deje v spolupráci s psychiatrom, ktorý sa riadi pomerom účinnosti vs bezpečnosti liečby.

3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie

Predmetná technológia (B0001)

Esketamín [22]

Esketamín (ďalej len ESK) je AD s rýchlym nástupom účinku (do 24 hodín). Je inhibítorom proteínu na povrchu neurónov, zvaného N-metyl-D-aspartát (NMDA), ktorý má vplyv na obnovu synaptických funkcií mozgu vplyvajúcich na reguláciu nálady a emočného správania. K rýchlej odpovedi môže prispievať obnovenie dopaminergnej neurotransmisie v oblastiach mozgu riadiacich odmeňovanie a motiváciu a zníženie stimulácie oblastí mozgu riadiacich anhedóniu.

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu ESK vo forme nazálny sprej, ktorý sa užíva pod dohľadom lekára v ambulancii. Začiatková dávka je 56 mg v prvý deň a počas nasledujúcich štyroch týždňov sa užíva v 56 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 (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Dávkovanie ESK podľa SPC

Indukčná fáza	Udržiavacia fáza
<p>1. až 4. týždeň: Počiatočná dávka v deň 1: 56 mg</p> <p>Ďalšie dávky: 56 mg alebo 84 mg dvakrát týždenne</p>	<p>5. až 8. týždeň: 56 mg alebo 84 mg jedenkrát týždenne</p> <p>Od 9. týždňa: 56 mg alebo 84 mg každé 2 týždne alebo jedenkrát týždenne</p>
Dôkaz o terapeutickom prínose sa má vyhodnotiť na konci indukčnej fázy, aby sa stanovilo, či je potrebné pokračovať v liečbe.	Potreba pokračovania v liečbe sa má pravidelne prehodnocovať.

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie Spravata u dospelých vo veku ≥ 65 rokov s veľkou depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu	
Indukčná fáza	Udržiavacia fáza
<p>1. až 4. týždeň: Počiatočná dávka v deň 1: 28 mg</p> <p>Ďalšie dávky: 28 mg, 56 mg alebo 84 mg dvakrát týždenne, všetky zmeny dávky majú byť v prírastkoch po 28 mg</p>	<p>5. až 8. týždeň: 28 mg, 56 mg alebo 84 mg jedenkrát týždenne, všetky zmeny dávky majú byť v prírastkoch po 28 mg</p> <p>Od 9. týždňa: 28 mg, 56 mg alebo 84 mg každé 2 týždne alebo jedenkrát týždenne, všetky zmeny dávky majú byť v prírastkoch po 28 mg</p>
Dôkaz o terapeutickom prínose sa má vyhodnotiť na konci indukčnej fázy, aby sa stanovilo, či je potrebné pokračovať v liečbe.	Potreba pokračovania v liečbe sa má pravidelne prehodnocovať.

Zdroj: [22]

ESK sa užíva v kombinácii s AD typu SSRI (escitalopram, citalopram, sertralín, paroxetín, fluvoxamín, fluoxetín) alebo SNRI (venlafaxín, duloxetín).

SSRI sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu. Užívanie pre liečbu depresívnej poruchy sú nasledovné:

- **Escitalopram** - zvyčajná dávka je 10 mg jedenkrát denne. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta je možné dávku zvýšiť na maximálne 20 mg denne [23].
- **Citalopram** - má sa podávať ako jednorazová perorálna dávka 20 mg jedenkrát denne. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa dávka môže zvýšiť na maximálne 40 mg denne. U pacientov s periodickou (rekurentnou) depresiou býva potrebná udržiavacia niekoľkoročná liečba, aby sa zabránilo vzniku ďalších fáz ochorenia [24].

- **Sertralín** - liečba sa má začať dávkou 50 mg/deň. Pacientom, ktorí neodpovedajú na dávkou 50 mg, môže pomôcť zvýšenie dávky. Zmeny dávky sa majú robiť po 50 mg v intervale najmenej jedného týždňa až na maximálnu dávkou 200 mg/deň. Zmeny v dávkovaní sa nemajú robiť častejšie ako raz za týždeň vzhľadom na 24-hodinový polčas eliminácie sertralínu. Nástup terapeutického účinku je možné pozorovať do 7 dní [25].
- **Paroxetín** - Odporúčaná dávka je 20 mg denne. Zlepšenie u pacientov začne zvyčajne po jednom týždni, ale evidentné môže byť až od druhého týždňa liečby. U niektorých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na 20 mg sa môže dávka pozvoľna zvyšovať až na maximum 50 mg denne, a to postupne po 10 mg podľa odozvy u pacienta [26].
- **Fluvoxamín** - Odporúčaná úvodná dávka je 50 alebo 100 mg podaná jednorazovo, najlepšie večer. Odporúča sa postupné zvyšovanie dávky až do dosiahnutia účinnej dennej dávky. Účinná denná dávka je 100 mg denne a má byť upravená podľa individuálnej potreby pacienta. Boli podávané dávky až 300 mg za deň. Dávku väčšiu ako 150 mg je vhodné rozdeliť do dvoch až troch dávok počas dňa. Fluvoxamín v dennej dávke 100 mg podanej jednorazovo sa odporúča ako prevencia pri opakovanom výskyte depresie [27].
- **Fluoxetín** - odporúčaná dávka je 20 mg denne. Dávkovanie sa má posúdiť a upraviť v prípade potreby do 3 až 4 týždňov od začatia liečby a potom podľa toho, ako sa považuje za klinicky potrebné. Hoci u niektorých pacientov môže byť zvýšený potenciál pre nežiaduce účinky pri vyšších dávkach, pri nedostatočnej odpovedi na 20 mg sa dávka môže postupne zvyšovať až na maximum 60 mg. Úpravy dávkovania sa majú robiť opatrne a individuálne u každého pacienta tak, aby sa pacienti udržiavali na najnižšej účinnej dávke [28].

SNRI sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu.

- **Venlafaxín** - Odporúčaná začiatková dávka venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním je 75 mg jedenkrát denne. Pacientom, ktorí neodpovedajú na začiatkovú dávku 75 mg denne, sa môže dávka zvýšiť až na maximálne 375 mg denne. Zvýšenie dávky sa môže robiť v 2 a viactýždňových intervaloch. Ak je to klinicky opodstatnené vzhľadom na závažnosť príznakov, dávky sa môžu zvyšovať častejšie, avšak nie menej ako po 4 dňoch. Kvôli riziku nežiaducich účinkov súvisiacich s dávkou, sa má dávka zvyšovať až po klinickom zhodnutí (pozri časť 4.4). Má sa udržiavať najnižšia účinná dávka [29].
- **Duloxetín** - Začiatková a odporúčaná udržiavacia dávka je 60 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla. V klinických štúdiách boli z hľadiska bezpečnosti hodnotené podané dávky vyššie ako 60 mg jedenkrát denne až po maximálnu dávkou 120 mg denne. Klinický dôkaz o tom, že by pacienti nereagujúci na počiatkovú odporúčanú dávku mohli profitovať zo vzostupnej titrácie dávky však neexistuje. U pacientov odpovedajúcich na liečbu duloxetínom a s históriou opakujúcich sa depresívnych epizód treba zvážiť ďalšiu dlhodobú liečbu s dávkou 60 až 120 mg/deň [30].

Pri všetkých uvedených AD je kontraindikovaná kombinácia s inhibítormi MAOI z dôvodu rizika rozvoja sérotonínového syndrómu. Po ústupe príznakov je pre upevnenie terapeutickje odpovede odporúčané pokračovať v liečbe po dobu najmenej 6 mesiacov, aby sa zabezpečila prevencia relapsu. Odpoveď sa zvyčajne dostaví po 2 – 4 týždňoch liečby a je potrebné pravidelne monitorovať.

Komparátory (B0001) [12]

1. Zvýšenie (na maximum) dávky predchádzajúceho AD.

2. Zmena na iné AD z inej farmakologickej skupiny (napr. z SSRI na duálne pôsobiace antidepresívum).

- Spôsob užívania rôznych liečiv zo skupín **SSRI** a **SNRI** je uvedený vyššie.
- Tricyklické AD (**TCA**) a tetreacyklické AD (**TeCA**) blokujú vychytávanie serotonínu a noradrenalínu a vyplývajú na ďalšie neurotransmitery. Patria medzi staršie AD s vyšším výskytom nežiaducich účinkov. Patria medzi ne liečivá **amitriptylín, klomopramín, imipramín, dozulepín, maprotilín** [31].
- **SARI** (Serotonínový antagonist a inhibitor spätného vychytávania) inhibujú serotonínové prenášače aj receptory, majú porovnateľnú účinnosť ako napr. SSRI, ale lepšiu tolerovateľnosť, patrí sem liečivo **trazodón** [32].
- **NDRI** (Inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu). Patrí sem liečivo **bupropión**, ktoré vychytáva najmä dopamín a ovplyvňuje tiež nikotínové receptory [33].

- **NaSSA** (Noradrenergické a špecificky sérotonínové AD) – atypické AD skupiny TeCA. Patrí sem liečivo **mirtazapín**, ktoré ukazuje porovnateľné až lepšie účinky ako iné bežné antidepresíva, najmä u pacientov s nespavosťou a podváhou [34].
- **MaSSA** (Melatonínový antagonist a selektívny serotonínový antagonist) – atypické AD, patrí sem liečivo agomelatín.
- **RIMA** (Inhibitor monoamín oxidázy A) - patrí sem liečivo **moklobemid**.
- **SRE** (Posilňovač spätného vychytávania serotonínu) – patrí sem liečivo **tianeptín**. Tianeptín patrí medzi TCA chemickou stavbou, má však menej nežiadúcich účinkov a menej interakcií než väčšina AD [35].
- **SMS** (Sérotonínový modulátor a stimulátor) – patrí sem nové liečivo **vortioxetín**, ktoré pôsobí na serotonín, dopamín, noradrenalín, glutamát, histamín s potenciálom zlepšenia kognitívnych schopností pacientov. Na Slovensku je hradený v druhej línii liečby depresívnych porúch [36].

3. Kombinácia dvoch AD z rozdielnych farmakologických skupín (napr.: SSRI alebo SNRI s mirtazapínom).

4. Augmentácia AD inými látkami

- **Antipsychotiká** sa užívajú na liečbu schizofrénie, manických epizód a na augmentáciu pri depresívnej poruche, patrí sem napr. liečivo **kvetiapín** [37].
- **Stabilizátory nálad** sa užívajú na liečbu bipolárnej poruchy. Patrí sem napr. **lítium**, ktoré sa užíva aj na augmentáciu pri depresívnej poruche [38].

5. Kombinácia AD a psychoterapeutickej intervencie [39]

- **KBT** je individuálna alebo skupinová terapia zameraná na identifikáciu negatívneho správania, myšlienok a emócií a ich zmenu na zdravšie a pozitívnejšie [40].
- **Interpersonálna terapia** sa zameriava na riešenie problémov vo vzťahoch a zlepšovanie medziľudských zručností.
- **Psychodynamická terapia** sa zameriava na zvedomenie podvedomých myšlienok a správania, spoznanie vlastných motivácií a riešenie konfliktov.

6. Kombinácia AD s nefarmakologickými postupmi

- **EKT** je medicínsky postup vykonávaný pod anestézou, pri ktorom sa malými elektrickými výbojmi v mozgu spôsobí krátky záchvat. EKT zrejme mení chémiu v mozgu a môže rýchlo zvrátiť symptómy určitých stavov duševného zdravia. EKT je často veľmi účinná po predchádzajúcej neúčinnnej liečbe. Veľká časť stigmy spojená s ECT je založená na včasnej liečbe, pri ktorej boli podávané vysoké dávky elektriny bez anestézie, čo viedlo k strate pamäti, zlomeninám kostí a iným závažným vedľajším účinkom. EKT je dnes oveľa bezpečnejšia [41].
- **VNS** je stimulácia vagusového nervu elektrickými impulzmi na liečbu epilepsie a TRD. Môže ísť o stimuláciu voperovaným stimulátorom alebo novými neinvazívnymi metódami [42].
- **Fototerapia** sa používa na liečbu sezónnej afektívnej poruchy a spočíva v kontrolovanom vystavovaní sa umelému svetlu zo špeciálneho zariadenia, ktoré imituje prirodzené svetlo [43].

3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [22]

ESK si má podávať sám pacient pod priamym dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Liečebné sedenie pozostáva z nazálneho podania a obdobia pozorovania po podaní. Podávanie aj pozorovanie po podaní sa má uskutočniť vo vhodne vybavenom zdravotníckom zariadení.

Pred podaním sa má vyhodnotiť krvný tlak. Ak je východiskový krvný tlak zvýšený, je nutné zvážiť riziká krátkodobého zvýšenia krvného tlaku a prínos liečby esketamínom. ESK sa nemá podávať, ak zvýšenie krvného tlaku alebo intrakraniálneho tlaku predstavuje závažné riziko.

U pacientov s klinicky významnými alebo nestabilnými kardiovaskulárnymi alebo respiračnými ochoreniami sa vyžadujú ďalšie opatrenia. Týmto pacientom sa má ESK podávať v prostredí, kde je k dispozícii vhodné vybavenie na resuscitáciu a zdravotnícki pracovníci vyškolení v oblasti kardiopulmonálnej resuscitácie (pozri časť 4.4). Pozorovanie po podaní lieku. Po podaní ESK sa má krvný tlak znova vyhodnotiť približne po 40 minútach a následne podľa klinického

posúdenia. Z dôvodu možnosti sedácie, disociácie a zvýšeného krvného tlaku musia byť pacienti monitorovaní zdravotníckym pracovníkom, kým nie sú považovaní za klinicky stabilných a pripravených opustiť zdravotnícke zariadenie.

Podľa odborníka osloveného NIHO má ESK predpisovať a administrovať psychiater.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [44]

Spravato (ESK) bol registrovaný v EMA v 12/2019 v kombinácii s SSRI alebo SNRI na liečbu dospelých pacientov s TRD v súčasnej stredne ťažkej až ťažkej depresívnej epizóde.

Indikácia bola rozšírená v 04/2021 v kombinácii s perorálnou antidepresívnou liečbou na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou epizódou veľkej depresívnej poruchy ako akútna krátkodobá liečba na rýchle zmiernenie depresívnych príznakov, ktoré sú na základe klinického posúdenia považované za naliehavý psychiatrický stav [44].

Spravato nemá status lieku na zriedkavé ochorenia (orphan).

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [3]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia

NIHO sa v tomto hodnotení zameriava na navrhovanú indikáciu podľa žiadosti o kategorizáciu ESK z 05/2022, aktualizovanú v odpovedi na výzvu NIHO z 27.10.2022 (pre pacientov v 4+L MDD):

- Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii so SSRI alebo SNRI na liečbu dospelých pacientov s depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu, ktorí počas súčasnej stredne ťažkej až ťažkej depresívnej epizódy neodpovedali tri rôzne liečby antidepresívami samostatne alebo v kombinácii s ďalším AD alebo v augmentácii s inými liečivami.
- Účinnosť liečby sa prehodnotí po uplynutí indukčnej fázy (4 týždne od začatia liečby) a následne každé 3 mesiace počas udržiavacej fázy.
- Kritérium odpovede na liečbu je hodnotenie na škále CGI-S a to dosiahnutie CGI-S skóre ≤ 3 body alebo zlepšenie o minimálne 2 body na CGI-S. V prípade, že k uvedenej odpovedi nedôjde, liečba prestáva byť hradenou liečbou.
- Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
- Preskripcia je obmedzená na špecializáciu psychiatria.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021) [3]

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za aplikátor lieku Spravato s obsahom 28 mg účinnej látky nosová roztoková aerodisperzia vo výške 222,64 eur. Táto úhrada vychádza z európskej referenčnej ceny a predpokladá nulový doplatok pacienta.

DR žiadal o kategorizáciu ESK v SR po prvýkrát v roku 2020 [45], pre indikáciu v 3+L MDD. Ministerstvo zdravotníctva SR (MZ SR) po odporúčaní kategorizačnej komisie a kategorizačnej rady rozhodlo v 06/2021 neschváliť kategorizáciu ESK. Dôvodmi boli medzi inými: použitie nezrelých dát v ekonomickom modeli (nedosiahnutý medián ukazovateľov), neistota v klinických výsledkoch a v dizajne klinických štúdií, chýbajúci dôkaz o prínose ESK voči relevantným komparátorom, predpoklad ukončenia liečby ESK do 24 mesiacov. V indikačných obmedzeniach bolo kritérium maximálne trvanie liečby po dobu 2 roky. MZ SR v rozhodnutí uviedlo, že „určenie indikačného obmedzenia na limitovanie dĺžky liečby pri neprítomnosti údajov z klinickej štúdie teda údajov o reálnom prínose liečby nie je vhodným prístupom k liečbe predovšetkým v oblasti psychiatrie. Odhadovanie ukončenia liečby namiesto prítomnosti reálnych údajov by mohlo v praxi spôsobiť zastavenie respektíve odopretie liečby pacientovi, ktorý by mohol naďalej z jej užívania prosperovať. Zastavenie liečby by malo nastať výlučne z dôvodu preukázanej straty účinku liečby“.

DR podal druhú žiadosť v 05/2022, ktorá je predmetom tohto hodnotenia. V druhej žiadosti požadoval DR kategorizáciu pre patientsku skupinu v 3+L MDD. DR upravil kritériá pre zastavenie hradenia liečby podľa vyhodnotenia účinnosti liečby na škále CGI-S (vyššie v časti 3.2.4). DR v odpovedi na žiadosť NIHO o vysvetlenie úpravy tohto kritéria v druhej žiadosti uviedol, že „pri spoločných rozhovoroch so zdravotnými poisťovňami bola z ich strany komunikovaná

požiadavka na zavedenie kontrolných bodov do indikačného obmedzenia“. Zároveň DR dodal, „že požiadavka na zahrnutie hodnotiacej škály do IO bola preto konzultovaná s niektorými odborníkmi SPsS SLS, vrátane odborníkov so skúsenosťou s liečbou liekom Spravato, na základe čoho bolo navrhnuté znenie, ktoré je predmetom tejto žiadosti“.

V konaní k ESK v ČR DR uvádza ako nástroj hodnotenia odpovede na liečbu Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), avšak DR na základe odporúčaní odborníkov zvolil škálu clinical Global Impression-Severity (CGI-S), ktorá sa na rozdiel od MADRS používa v klinických skúškach aj v klinickej praxi, je jednoduchšia na používanie a už sa v súvislosti s liečivom ESK používa napr. v Belgicku [46]. Presné znenie vyjadrenia DR je v uvedené nižšie (Príloha 9.5). Odborník, ktorého oslovil NIHO, potvrdil tvrdenia DR.

V Anglicku ani ČR liek Spravato nie je hrađený.

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [3]

DR predpokladá prínos ESK v rýchlej redukcii symptómov depresie už 1 deň po podaní liečby. Na základe výsledkov klinických štúdií očakáva zlepšenie symptómov depresie v porovnaní so štandardnou liečbou, vyššiu mieru remisie a nižšiu mieru recidívy. Na základe štúdií predpokladá DR prechodné, mierne až stredne závažné nežiadúce účinky a prechodné perцепčné zmeny po podaní zlepšujúce sa s dĺžkou trvania liečby.

Podľa vyjadrenia SPsS SLS je ESK vhodnou možnosťou liečby TRD aj z dôvodu, že na súčasná liečba, najmä kombinácie liečiv, nie je založená na dôkazoch. Očakáva sa, že unikátny mechanizmus účinku dáva liečivu potenciál ovplyvniť TRD. Spoločnosť očakáva zlepšenie stavu pacientov s TRD, ktorých liečba neprináša očakávaný benefit a je ekonomicky nákladná (vyššia frekvencia návštev u špecialistu, častejšia somatická komorbidita, kombinácie liekov, práceneschopnosť a invalidizácia, atď.). Zastúpení odborníci v stanovisku požadujú, aby bolo liečivo na Slovensku dostupné [47]. Odborník oslovený NIHO predpokladá významný klinický prínos liečiva pre pacientov s TRD, pri ktorej prevažuje hypoenergia, hypomotivácia, celkovo znížené fungovanie a podstatne zlepšenú kvalitu života.

Podľa vyjadrení odborníkov v rámci konania v Anglicku je ESK vhodný na liečbu až 4+L MDD (teda v 2+L TRD) [48]. V súčasnosti v Anglicku prebieha konanie práve v tejto indikácii, NICE neodporúča hradenie ESK pre 3+L ani 4+L MDD. ESK bol schválený pre pacientov v 4+L MDD v Holandsku [49].

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

DR predložil porovnanie liečiva ESK iba s komparátorom OAD (typu SSRI/SNRI), s inými potenciálne relevantnými komparátormi používanými v štandardnej praxi porovnanie nepredložil.

- DR nepredložil porovnanie s inými potenciálne relevantnými komparátormi (iné AD bež SSRI/SNRI, kombinácia AD, augmentácia AD inými liečivami, ECT atď.) ani v odpovedi na výzvu NIHO. Nepriame porovnanie s týmito komparátormi poskytol DR v Anglicku aj v ČR. Analýza bola málo robustná, čo v ČR výrazne prispelo k negatívnemu stanovisku SÚKL, NICE túto skutočnosť vyhodnotil ako faktor prispievajúci k neistote.
- Je možné predpokladať, že dané komparátory majú vyššiu účinnosť než komparátor použitý DR (samotné OAD, resp. PBO + OAD). To môže nadhodnotiť deklarovaný prínos ESK oproti štandardnej liečbe.
- Neistotu môžu v budúcnosti znížiť výsledky prebiehajúcej štúdie porovnávajúcej ESK s augmentačnou liečbou OAD + kvetiapín. Hoci táto štúdia mala predpokladané ukončenie v 07/2022, jej výsledky dosiaľ neboli publikované, DR ich neposkytol v reakcii na výzvu č.1. Aj táto skutočnosť vyvoláva otázky ohľadom preukázaného prínosu ESK.
- Uvedené komparátory sa v liečbe TRD predpisujú v režime off-label. SLsS SPS uviedla, že účinnosť týchto komparátorov v liečbe TRD nie je podložená medicínou založenou na dôkazoch, je však uvádzaná v domácich aj zahraničných štandardoch a používaná v klinickej praxi.

Klinickú účinnosť ESK+OAD vs OAD potvrdila štúdia TRANSFORM-2 pre pacientov s TRD. Pre veľkú mieru neistoty NIHO vyžiadala analýzu podskupín pacientov podľa línií liečby. Prínos bol preukázaný iba pre 4+L MDD

- ESK+OAD preukázal zlepšenie na škále MADRS o 4 body pre celú skúmanú populáciu (pacienti, ktorým zlyhalo 1-5 predošlých liečob MDD, t.j. 2+L MDD). Výsledky TRANSFORM-2 boli podkladom pre registráciu ESK pre 3+L MDD. V štúdiu boli použité len OAD typu SSRI/SNRI.
- NICE a ZIN na základe klinickej praxe aj lepších výsledkov posudzovali liečivo pre 4+L MDD. V skupine pacientov s 1 – 2 predošlými liečbami (2L a 3L MDD) prínos ESK nebol preukázaný. Oproti tomu u pacientov v 4+L MDD bolo na škále MADRS pozorované štatisticky signifikantné zlepšenie o ■ bodov.
- Hoci DR ako pridanú hodnotu ESK deklaruje rýchly nástup účinku oproti bežným AD, výsledky štúdie nepotvrdili štatisticky signifikantný rozdiel v miere odpovede do 2 dní a udržanie odpovede do 28 dní po podaní.
- Prínos v podobe zníženej miery relapsu u pacientov s ESK preukázala dlhodobá štúdia SUSTAIN-1 pre skupinu všetkých pacientov (1-5 predošlých liečob MDD). Údaje pre 4+L MDD DR nedodal.
- Prínos nebol preukázaný v skupine starších pacientov (vo veku 65+ rokov) pre celú skúmanú skupinu pacientov, analýzu podskupín pre starších pacientov DR nedodal. DR vyhovel požiadavke SÚKL upraviť požadovanú indikáciu pre pacientov do 65 rokov, pozitívne odporúčanie pre túto populáciu vydal francúzsky HAS aj holandský ZIN. NICE posudzoval žiadosť pre celú dospelú populáciu, vyžiadala si aj tomu zodpovedajúcu úpravu ekonomického modelu, stále bol však založený na štatisticky nesignifikantných výsledkoch u starších pacientov.

Štúdie naznačujú dobrú bezpečnosť a tolerovateľnosť ESK, sú však potrebné výsledky dlhodobého sledovania

- Užívanie ESK je spojené s vyšším výskytom nežiadúcich účinkov, väčšina sa vyskytne bezprostredne po podaní a odznie za jeden deň (75% - 90%).
- V ramene s ESK sa naprieč štúdiami vyskytlo viac úmrtí (3). DR neidentifikoval ich priame spojenie s užívaním ESK. NICE však vyjadril obavu ohľadom týchto úmrtí.
- Dáta o dlhodobej účinnosti môže v budúcnosti poskytnúť prebiehajúca jednoramenná štúdia SUSTAIN-3 (výsledky 12/2022), do ktorej prešli pacienti z väčšiny ostatných štúdií ESK.

Výsledky štúdií sú spojené s veľkou mierou neistoty, prínos ESK môže byť nadhodnotený

- V podskupine 4+L MDD je neistota spojená s malou vzorkou.
- Zo štúdií boli vylúčení pacienti psychotickými príznakmi a s pridruženými psychickými ochoreniami, ktorí však v klinickej praxi môžu mať vyššie zastúpenie v skupine pacientov s TRD. Účinnosť ESK u týchto pacientov je tak neznáma. Liečivo pre populáciu bez psychotických príznakov hodnotil aj český SÚKL, v Holandsku je ESK hrađený pre túto skupinu. Pacientov bez psychotických príznakov možno popri iných vylúčených skupinách najjednoduchšie identifikovať podľa kódu diagnózy F32.3 a F33.3.
- Neistotu ohľadom prínosu výrazne zvyšuje krátke trvanie indukčných štúdií, možné odslepenie štúdií, neznámy dlhodobý účinok ESK po vysadení, užívanie nového OAD spolu s ESK v rozpore s klinickou praxou, dizajn štúdií spojený so selection bias, a ďalšie.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

V rámci klinickej účinnosti boli v súlade s PICO hodnotené ukazovatele úmrtnosti:

Mortalita z akejkoľvek príčiny a suicidálna mortalita.

Morbidity

- **Miera klinickej odpovede**, napr. definovanej ako aspoň 50% zníženie MADRS skóre.
- **Zmena v závažnosti depresie**, napr. na škále Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). MADRS je dotazník vyplňaný lekárom, ktorý meria závažnosť depresie a deteguje zmeny spôsobené liečbou antidepresívami. Škála pozostáva z 10 položiek, ku každej môže lekár priradiť 0-6 bodov, maximálny počet bodov je 60. Rozmedzie 0-6 – bez depresie, 7 – 19 – mierna depresia, 20 – 34 – stredne ťažká depresia, 35 a viac – ťažká depresia, 60 a viac – veľmi ťažká depresia. V literatúre sa uvádza minimálny klinicky významný rozdiel

(v angl. minimal clinically important difference, MCID) v MADRS skóre medzi intervenciami 1,6 až 1,9 bodu [50]. Hodnotenie CADTH uvádza MCID = 2 [51].

- **Zmena vo funkčnosti** (sociálna, psychická, kognitívna, fyzická). Napr. sociálna funkčnosť na škále Sheehan Disability Scale (SDS) (SDS je patientsky dotazník s 5 položkami pre posudzovanie funkčnosti a disability), alebo na škále Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), patientsky dotazník pre vyhodnotenie symptómov depresie.
- **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).
- **Suicídálne myšlienky a správanie**, napr. vyhodnotené podľa škále Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).
- **Hospitalizovanosť**.

Kvalita života, napr. meraná podľa dotazníka EQ-5D (EQ-5D je štandardizovaný dotazník pre meranie kvality života).

4.2.2. Zhrnuté klinické štúdie

Sumár výsledku vyhľadávania relevantných klinických štúdií podľa kritérií definovaných v časti 2 je k dispozícii v nižšie (Tabuľka 3). DR predložil ako dôkazy o účinnosti ESK + AD v porovnaní s placebom + AD výsledky štúdií TRANSFORM-1, -2, -3 a SUSTAIN-1.

Tabuľka 3: Prehľad klinických štúdií ESK

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	stav	počet pacientov (začali)	ukončenie štúdie
NCT02417064 [52]	TRANSFORM-1	ESK + OAD	PBO + OAD	ukončená	342	Feb-18
NCT02418585 [53]	TRANSFORM-2	ESK + OAD	PBO + OAD	ukončená	227	Nov-17
NCT02422186 [54]	TRANSFORM-3	ESK + OAD	PBO + OAD	ukončená	138	Aug-17
NCT02493868 [55]	SUSTAIN-1	ESK + OAD	PBO + OAD	ukončená	705 zaradení celkovo, 297 v analyzovanej udržiavacej fáze	Feb-18

Popis klinických štúdií - krátkodobé štúdie: TRANSFORM-1/-2/-3 [52, 53, 54]

Typ štúdií

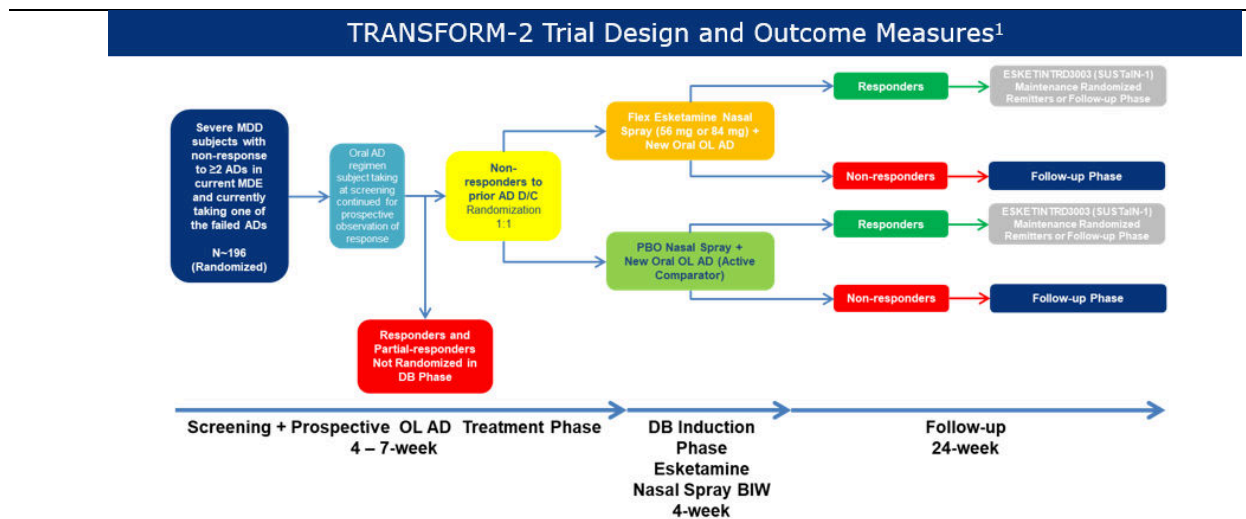
Štúdie TRANSFORM-1, -2 a -3 sú randomizované dvojito zaslepené multicentrické RCT fázy 3, ktoré porovnávali účinnosť a bezpečnosť intranasálneho ESK v kombinácii s OAD voči OAD s intranasálnym PBO. Štúdie sa zameriavali na indukčnú fázu liečby depresie. TRANSFORM-2 je registračná štúdia ESK.

Dizajn štúdií

Štúdie pozostávajú z troch fáz (Obrázok 1 znázorňuje ako príklad dizajn registračnej štúdie TRANSFORM-2):

- **skriningová** (4-7 týždňov) – zahŕňa zdokumentovanie chýbajúcej odpovede na min. jedno antidepresívum a zdokumentovanie užívaných AD, aby v ďalšej fáze mohlo byť užité iné AD.
- **dvojito-zaslepená indukčná fáza** (4 týždne), počas ktorej pacienti užívajú sledované liečivo ESK
- **sledovacia** (24 týždňov, resp. 2 týždne v TRANSFORM-3). – sledovaní sú pacienti, ktorí ďalej neboli transferovaní do veľkých dlhodobých štúdií (SUSTAIN-1, -2, -3).

Obrázok 1: Dizajn štúdie TRANSFORM-2



Zdroj: [3]

Intervencia

V štúdi TRANSFORM-1 pacienti užívali fixnú dávku a v štúdi TRANSFORM-2 flexibilnú dávku ESK (56 alebo 84 mg) dvakrát týždenne. V štúdi TRANSFORM-3 užívali pacienti 28 mg ESK v prvý deň a 28 alebo 56 mg v druhý deň a flexibilne 28, 56, alebo 84 mg v ďalšie dni. O dávkovaní rozhodoval investigátor podľa účinnosti a tolerovateľnosti.

Vo všetkých štúdiách pacienti vo ramene vo všetkých ramenách užívali súčasne s ESK jedno zo 4 liečiv OAD (v ramene s ESK ho užívali v kombinácii s OAD):

- Escitalopram (SSRI) v dávke min. 60 mg denne.
- Sertralín (SSR) v dávke min. 10 mg denne.
- Duloxetín (SNRI) v dávke min 50 mg denne.
- Venlafaxín s predĺžených uvoľňovaním (SNRI) v iniciačnej dávke 225 mg denne, ktorá môže byť znížená na 150 mg pri nižšej tolerancii (v TRANSFORM-3 iniciačne 150 mg a znížene 75 mg).

Komparátor

V komparatívnom ramene užívali pacienti intranasálne placebo dvakrát týždenne a jedno zo 4 liečiv OAD ako v intervencii.

Randomizácia a zaslepenie

Tabuľka 4: Randomizácia krátkodobých štúdií

Štúdia	Počet pacientov v analýze (v zátvorke počet pacientov na začiatku)			
	ESK 56 mg	ESK 84 mg	ESK flex	PBO
TRANSFORM-1	113 (117)	112 (116)	-	113
TRANSFORM-2	-	-	101 (116)	100 (111)
TRANSFORM-3	-	-	63 (72)	60 (66)

Zdroj: [52,53,54]

Esketamín má výrazné vedľajšie účinky (disociácia) – pre zaslepenie hodnotiteľov pacienti telefonicky reportovali svoj stav kontrahovaným hodnotiteľom, ktorí nemali informácie o ich liečbe a vedľajších účinkoch lieku.

Hlavné ukazovatele

- **Primárnym ukazovateľom vo všetkých troch štúdiách bola zmena hodnoty na škále MADRS** voči počiatočnej hodnote, meraná na 28. deň indukčnej fázy. Negatívne výsledky označujú zlepšenie. V štúdiách TRANSFORM* boli hodnoty spracované dvomi typmi analýzy, MMRM a ANCOVA (zahŕňala aj imputáciu chýbajúcich dát).

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie

- Štúdie zahrnuli pacientov s depresívnou epizódou (rekurentná alebo prvá epizóda trvajúca aspoň 2 roky), **bez psychotických príznakov, s MARDS ≥ 28** (stredne ťažká až ťažká epizóda). Pacienti na začiatku skriningovej fázy **neodpovedali na 1 – 5 liečob OAD** (zlepšenie o maximálne 25 %) a užívali iné OAD ako to, ktoré dostali v indukčnej fáze. Vylúčení boli pacienti, ktorí v predchádzajúcej liečbe dostatočne neodpovedali na liečbu ESK alebo všetkými OAD použitými v štúdii alebo ECT. Pacienti nesmeli absolvovať VNS alebo hĺbkovú stimuláciu mozgu (z angl. deep brain stimulation, DBS). **Vylúčení boli pacienti, ktorí mali pridružené poruchy:** psychotické príznaky, bipolárne príznaky, OCD, intelektuálne znevýhodnenie, poruchy autistického spektra, hraničnú/antisociálnu/histriónsku alebo narcistickú poruchu osobnosti. **Ďalej boli vylúčení pacienti so suicidálnymi myšlienkami alebo sklonmi** v skriningovej fáze alebo 6 mesiacov pred ňou a tiež pacienti s históriou stredne ťažkého až ťažkého škodlivého užívania alkoholu/návykových látok.
- **TRANSFORM-1/-2 zahrnuli pacientov vo veku 18-64 rokov. TRANSFORM-3 sa líšila v tom, že zahrnula pacientov vo veku nad 65 rokov s MARDS ≥ 24 ,** ktorí na začiatku skriningovej fázy neodpovedali na 1 – 8 liečob OAD. Pacienti v TRANSFORM-3 museli byť klinicky stabilní v skriningovej fáze a bez homicidálnych tendencií, vylúčení boli pacienti s históriou užívania ketamínu, phencyklidínu, LSD, MDMA. Pacienti v TRANSFORM-3 mali byť bez neurodegeneratívnych porúch alebo významných kardiovaskulárnych problémov.

Charakteristiky pacientov

- Pacienti v štúdii TRANSFORM-1 a -2 mali v priemere rovnaký vek (46 rokov), pacienti v TRANSFORM-3 boli podľa dizajnu starší (70 rokov).
- TRANSFORM-1 sa zúčastnil väčší podiel žien (70%) ako v TRANSFORM -2 (62%) a TRANSFORM -3 (62%).
- V TRANSFORM-1 bolo zahrnutých menej pacientov bielej pleti (77%) ako v TRANSFORM-2 (92%) a TRANSFORM-3 (95%).
- Účastníci štúdií TRANSFORM-1 a TRANSFORM-2 mali podobnú začiatočnú hodnotu MADRS (37,5 a 37), účastníci v TRANSFORM-3 ju mali o niečo nižšiu (35).
- Terajšia epizóda u účastníkov TRANSFORM-1, -2 a -3 trvala 4 roky, 2 roky a 4,5 roka v danom poradí.
- 3 a viac liečob antidepresívami absolvovalo 40% pacientov v TRANSFORM-1, 34% pacientov v TRANSFORM-2 a 39 % pacientov v TRANSFORM-3.
- **V štúdii TRANSFORM-3 bolo 15% pacientov, ktorým zlyhala 1 liečba antidepresívom, a teda by sa nemali kvalifikovať ako pacienti s TRD. Takíto pacienti boli aj v ostatných štúdiách, ich počet však nebol publikovaný.**

Čas sledovania

- Všetky štúdie mali 4-7 týždňovú skriningovú fázu, 4 týždňovú skúšobnú fázu a 24 týždňov sledovacej fázy (resp. 2 týždne v TRANSFORM-3), a to okrem pacientov, ktorí pokračovali vo veľkých sledovacích štúdiách programu (SUSTAIN-1, -2, -3).

Popis klinickej štúdie - dlhodobá štúdia SUSTAIN-1 [55]

Typ štúdie

SUSTAIN-1 je randomizovaná dvojito zaslepená multicentrická RCT fázy 3, ktorá porovnávala účinnosť a bezpečnosť intranasálneho ESK v kombinácii s OAD voči OAD s intranasálnym PBO pri prevencii relapsu depresívnych symptómov **u pacientov, ktorí dosiahli remisiu alebo stabilnú odpoveď po úvodnej a optimalizačnej fáze liečby ESK + OAD.** Pacienti do štúdie SUSTAIN-1 vstupovali priamo alebo boli transferovaní z krátkodobých štúdií TRANSFORM-1,-2, ak

dosiahli odpoveď na liečbu (MADRS ≥ 50). SUSTAIN-1 je jedna z dvoch registračných štúdií ESK (druhá je TRANSFORM-2).

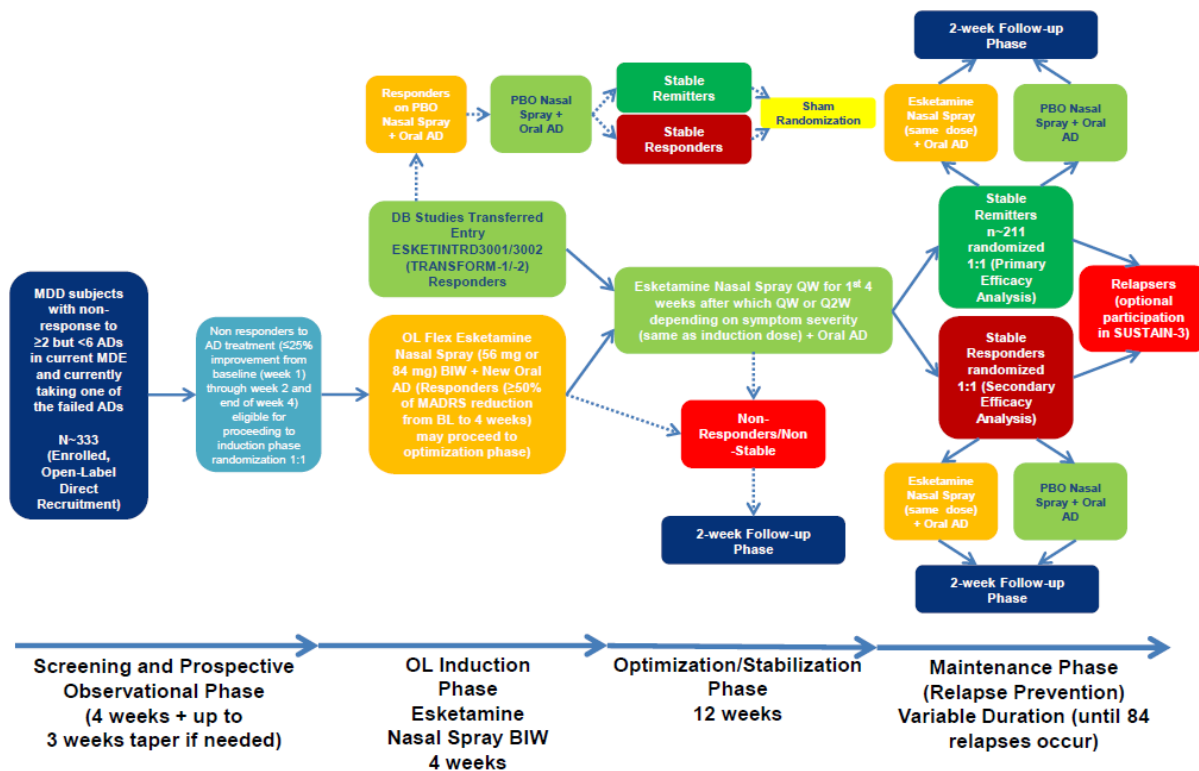
Dizajn štúdie

Štúdia pozostáva z piatich fáz (Obrázok 2 znázorňuje dizajn, kde Follow-up fáza nie je oddelená):

1. **Skríningovej** (4-7 týždňov) – iba pre priamo vstupujúcich pacientov. Zahŕňa zdokumentovanie chýbajúcej odpovede na min. jedno antidepresívum a zdokumentovanie užívaných AD, aby v ďalšej fáze mohlo byť užité iné AD.
2. **Indukčná fáza** (4 týždne) - open label, iba pre priamo vstupujúcich pacientov.
3. **Optimalizačná fáza** (12 týždňov) – open label pre priamo vstupujúcich pacientov a dvojito-zaslepená pre prechádzajúcich pacientov z indukčných štúdií (TRANSFORM-1, -2).
4. **Udržiavacia fáza** (v rôznom trvaní) - dvojito-zaslepená pre všetkých pacientov, **v ktorej bol sledovaný primárny ukazovateľ**.
5. **Follow-up fáza** (2 týždne).

Obrázok 2: Dizajn štúdie SUSTAIN-1

SOURCE: (Janssen Pharmaceuticals 2016a)



Abbreviations: AD: Antidepressant; DB: Double blind; ESK; Esketamine; n: number; NR; Non-responders; PBO: Placebo; TRD: Treatment-resistant depression

Zdroj: [3]

Intervencia

- **Indukčná open label fáza:** Zahrnutí boli len priamo vstupujúci pacienti, užívali flexibilnú dávku ESK 56 alebo 84 mg) dvakrát týždenne rovnako ako v TRANSFORM-2.

- **Optimalizačná fáza:** vstupujú sem len pacienti, ktorí odpovedali na liečbu ESK v indukčnej fáze. Pacienti vstupujúci priamo aj transferovaní z krátkodobých štúdií užívajú rovnakú dávku raz týždenne počas 4 týždňov a potom individualizovane raz týždenne alebo raz za dva týždne v závislosti od depresívnych symptómov.
- **Udržiavacia fáza:** Po 16 týždňoch v optimalizačnej fáze prešli pacienti so stabilnou odpoveďou na liečbu a v stabilnej remisii pri užívaní ESK do udržiavacej fázy. **Pacienti v remisii (ďalej „stabilní remitéri“ a s odpoveďou (ďalej „stabilní respondéri“)** boli separátne randomizovaní 1:1 na pokračovanie s ESK+AD alebo prechod na PBO+AD. V udržiavacej fáze užívali ESK raz týždenne alebo raz za dva týždne v závislosti od depresívnych symptómov.
- Pacienti, ktorí zrelabovali v udržiavacej fáze mali možnosť prejsť do dlhodobej štúdie bezpečnosti ESK SUSTAIN-3 [56], zvyšní prešli do follow-up fázy. Pacienti z krátkodobých štúdií TRANSFORM-1 a -2, ktorí boli stabilní na PBO+OAD nevstupovali v SUSTAIN-1 do optimalizačnej fázy, ale prešli do štúdie bezpečnosti SUSTAIN-3.

Pacienti v oboch ramenách v každej fáze užívajú rovnaké OAD, s ktorým začali v indukčnej fáze. Pacienti užívajú OAD rovnakého typu a v rovnakom dávkovaní ako v štúdiách TRANSFORM-1/-2.

Komparátor

- **V udržiavacej fáze** stabilní remitéri a respondéri z optimalizačnej fázy užívajú PBO individualizovane raz týždenne alebo raz za dva týždne v závislosti od depresívnych symptómov. Pacienti v každej fáze užívajú rovnaké OAD, s ktorým začali v indukčnej fáze.

Randomizácia a zaslepenie

Tabuľka 5: Randomizácia - SUSTAIN-1 -udržiavacia fáza

Štúdia	SUSTAIN-1			
	stabilní remitéri		stabilní respondéri	
rameno (+OAD)	ESK	PBO	ESK	PBO
počet pacientov	90	86	62	59

Zdroj: [55]

Hlavné ukazovatele:

- Primárnym ukazovateľom bol **čas do relapsu stabilných remitérov** počas udržiavacej fázy (do 92 týždňov).
- Sekundárny ukazovateľ bol **čas do relapsu stabilných respondérov** počas udržiavacej fázy (do 92 týždňov).
- **Relaps je definovaný ako MADRS skóre min. 22 počas dvoch za sebou** nasledujúcich hodnotení v rozmedzí 5-15 dní a/alebo hospitalizácia pre zhoršenie depresie alebo akékoľvek iné klinické relevantná udalosť naznačujúca recidívu depresívnej choroby, ako je pokus o samovraždu/dokončená samovražda/hospitalizácia na prevenciu samovrážd.
- **Stabilná remisia** je definovaná ako skóre MADRS max. 12 počas najmenej 3 z posledných 4 týždňov optimalizačnej fázy, s 1 celkovým skóre odchýlky vyšším ako 12 alebo jedným chýbajúcim hodnotením v 13. alebo 14. týždni optimalizačnej fázy.
- **Stabilná odpoveď (response)** je definovaná ako najmenej 50% zníženie skóre MADRS oproti baseline počas 2 týždňov v optimalizačnej fáze, okrem remitérov.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie

Štúdia zahrnula pacientov vstupujúcich priamo **vo veku 18 - 64 rokov** na začiatku skriningovej fázy s epizódou depresívnej poruchy, ktorá trvá aspoň 2 roky alebo opakujúcej sa depresívnej poruchy, **bez psychotických príznakov s MADRS ≥ 28** a IDS-C30 ≥ 34 . Pacienti na začiatku skriningovej fázy **neodpovedali na 1 - 5 liečob OAD** (zlepšenie o maximálne 25 %) a užívali iné OAD ako to, ktoré dostali v indukčnej fáze. Pacienti transferovaní zo štúdií TRANSFORM-1 alebo -2 vykázali na konci tejto fázy zníženie MADRS aspoň o 50%.

Vylúčení boli pacienti, ktorí v predchádzajúcej liečbe dostatočne neodpovedali na liečbu ESK alebo všetkými OAD použitými v štúdiu alebo ECT. Pacienti nesmeli absolvovať VNS alebo hĺbkovú stimuláciu mozgu (DBS). **Vylúčení boli pacienti, ktorí mali pridružené psychické poruchy:** psychotické príznaky, bipolárne príznaky, OCD, intelektuálne znevýhodnenie, poruchy autistického spektra, hraničnú/antisociálnu/histriónsku alebo narcistickú poruchu osobnosti. Ďalej boli vylúčení pacienti so suicidálnymi a homicidálnymi myšlienkami alebo sklonmi v skriningovej fáze alebo 6

mesiacov pred ňou a tiež pacienti s históriou stredne ťažkého až ťažkého škodlivého užívania alkoholu/návykových látok.

Charakteristiky pacientov

Pacienti v štúdiu mali v priemere 46 rokov, zúčastnil sa jej väčší podiel žien (65%) a pacientov bielej pleti (80%).

Čas sledovania

Pacienti boli v udržiavacej fáze sledovaní do udalosti relapsu, maximálne počas 92 týždňov.

Nepriame porovnanie

DR nedodal porovnanie s inými komparátormi okrem antidepresíva typu SSRI/SNRI + PBO. DR dodal nepriame porovnanie s viacerými inými liečivami napríklad v rámci konania v Anglicku [48] a v ČR [57]. NIHO vyzval DR na dodatočné poskytnutie takéhoto porovnania, DR ho však nedodal (viac v nižšie, Príloha 9.5).

4.2.3. Výsledky ESK + AD v porovnaní s AD (SSRI/SNRI)

Výsledky podľa skupín pacientov

V hodnotení NICE bol v priebehu konania ESK zvažovaný najprv v rámci primárnych skupín pacientov v klinických skúškach, neskôr boli zohľadňované výsledky podskupín podľa počtu zlyhaných liečob pred prvým podaním ESK pre 3 a viac liečob OAD (4+L MDD) [48]. ESK v 4+L MDD odporúčala holandská HTA inštitúcia ZIN za podmienky vyjednania zľavy v režime pay-for-performance of pay-for-proof [49]. Z tohto dôvodu sú v časti 4.2.3 uvádzané výsledky v týchto podskupinách aj v hodnotení NIHO pre registračnú štúdiu TRANSFORM-2. Pre štúdiu SUSTAIN-1 výsledky v 4+L MDD DR nedodal, poskytol len príslušné pravdepodobnosti prechodov medzi stavmi v modeli nákladovej efektívnosti. Štúdie zahŕňali aj skupinu pacientov po jednej zlyhanej liečbe OAD, teda nespĺňajú podmienku pre diagnózu TRD. Podiel týchto pacientov je známy len pre TRANSFORM-3 (15%). Pre zjednodušenie akceptujeme, že všetci pacienti v štúdiách majú TRD.

Mortalita (D0001)

Mortalita z akejkoľvek príčiny a suicidálna mortalita.

Neboli identifikované dáta, ktoré by sledovali mortalitu z akejkoľvek príčiny a suicidálnu mortalitu v rámci klinickej účinnosti. V rámci sledovania nežiadúcich účinkov boli v štúdiách sledované celkom 3 úmrtia v ramene pri užívaní ESK, z toho 2 úmrtia v jednoramennej štúdiu (viac v časti 4.3.3).

Morbidity (D0005, D0006, D0011)

Zmena v závažnosti depresie na škále MADRS

Pacienti užívajúcí ESK dosahovali klinicky významné zlepšenie (MCID) oproti placebo na škále MADRS vo všetkých krátkodobých štúdiách. V štúdiu TRANSFORM-1 bola zmena signifikantná v ramene ESK 56 mg (rozdiely zmene: -4,1, CI: -7,61; -0,49)¹⁶ avšak nie v ramene ESK 84 mg (rozdiel v zmene: -3,2, CI: -6,88; 0,45). Štúdia TRANSFORM-1 bola hierarchicky dizajnová pre primárne sledovanie účinnosti v ramene ESK 84 mg. Keďže výsledky v ramene ESK 84 mg boli nesignifikantné, výsledky v ramene ESK 56 mg neboli formálne testované. V štúdiu TRANSFORM-2 dosiahli pacienti s flexibilným dávkovaním ESK štatisticky signifikantné zlepšenie oproti PBO (rozdiel v zmene: -4,0, CI: -7,31; -0,64). V štúdiu TRANSFORM-3 zlepšenie voči PBO nebolo štatisticky signifikantné (TRANSFORM-3: -3,6; CI: -7,20; 0,07).

¹⁶ Rozdiely medzi ramenami sú uvádzané ako rozdiely v priemere najmenších štvorcov (differences in least square means, LSM)

Tabuľka 6: Zmena závažnosti (MADRS) v indukčnej fáze do 28. dňa v krátkodobých štúdiách

Štúdia	TRANSFORM-1			TRANSFORM-2		TRANSFORM-3	
	ESK 56 mg	ESK 84 mg	PBO	ESK	PBO	ESK	PBO
počet pacientov	113	112	113	101	100	63	60
priemer (mean)	-19	-18,8	-14,8	-21,4	-17	-10,0	-6,3
nominálny rozdiel v priemere	-4,2	-4	-	-4,4	-	-3,7	-
rozdiel v LSM	-4,1 (CI: -7,61; -0,49)	-3,2 (CI: -6,88; 0,45)	-	-4,0 (CI: -7,31; -0,64)	-	-3,6 (CI: -7,20; 0,07)	-
p-hodnota*	p = 0,027 (nebol vyhodnotený)	p=0,088	-	p=0,020	-	0,059	-

Pozn.: výsledky modelu MRMM. 2-stranný test pri 5% signifikantnosti, LSM – priemer najmenších štvorcov

Zdroj: [58, 59, 60]

V analýze podskupín v štúdiu TRANSFORM-2 bol rozdiel v zmene MADRS medzi ramenami signifikantný v patientskej podskupine 4+L MDD [REDACTED]. V skupine s 1 – 2 zlyhanými liečbami OAD rozdiel vo výsledkoch nebol signifikantný [REDACTED].

Tabuľka 7: Zmena na škále MADRS - podskupiny podľa počtu predchádzajúcich liečob v TRANSFORM-2, model MRMM¹⁷

rameno	ESK		PBO		rozdiel v LSM, ; 95% CI, p-hodnota	Interakcia p-hodnota
	N	rozdiel v LS ¹⁸ (95% CI, p-hodnota)	N	rozdiel v LSM (95% CI, p-hodnota)		
všetci pacienti	101	-19,8 ; (-22,3; -17,3), p < 0,0001	100	-15,8 ; (-18,3; -13,3), p < 0,0001	-4,0 ; (-7,31; -0,636), p = 0,0199	N/E
2 – 3L MDD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4+L MDD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Pozn.: výsledky modelu MRMM. 2-stranný test pri 5% signifikantnosti, LSM – priemer najmenších štvorcov

Zdroj: [59, 3]

V dlhodobej štúdiu SUSTAIN-1 bola zmena na škále MADRS sekundárnym ukazovateľom v udržiavacej fáze. Začiatkové hodnoty boli nízke a s časom stúpali. Rozdiel v počte bodov je v prospech ESK oproti placebo v skupine stabilných remitéroov aj respondéroov. Podľa údajov v hodnotení CADTH nebola vykonaná úprava pre kontrolu chyby typu I.

¹⁷ MRMM – mixed effects model using repeated measures.

¹⁸ LS – least squares, rozdiel v priemere najmenších štvorcov (t.j. rozdiel medzi liečebnými skupinami po úprave o iné faktory zahrnuté v modeli MMRM).

Tabuľka 8: Zmena závažnosti (MADRS) v udržiavacej fáze (do 92 týždňov) v štúdiu SUSTAIN-1

Štúdia	SUSTAIN-1			
	stabilní remitéri		stabilní respondéri	
rameno (+OAD)	ESK	PBO	ESK	PBO
počet pacientov	89	86	62	59
priemer (mean)	7,5	12,5	4,4	11,4
rozdiel v LSM	-5,2 (CI: -8,8; -1,6)		-7,4 (CI: -11,3; -3,6)	
p-hodnota*	p=0,005		p<0,001	

Pozn.: výsledky modelu MRMM, 2-stranný test pri 5% signifikantnosti, LSM – priemer najmenších štvorcov, 2-stranný test pri 5% signifikantnosti), nekontrolované pre chyby typu I.

Zdroj: [61, 51]

Miera klinickej odpovede (response)

V štúdiu TRANSFORM-1 bol podiel respondérov v 28. dni v porovnaní s placebom (39%) vyšší v ramene ESK 56 mg (54%) aj v ramene s ESK 84 mg (53%). V štúdiu TRANSFORM-2 bol tento rozdiel výraznejší v porovnaní s placebom (69% vs 65%, 17 p.b.) a štatisticky signifikantný (OR = 2,4, CrI: 1,3; 4,54). V štúdiu TRANSFORM-3 bol rozdiel medzi ramenami ESK a placebo 11,4 p.b. Rozdiel medzi rýchlymi respondérmi v TRANSFORM-2 nebol štatisticky signifikantný.

Tabuľka 9: Podiel počtu pacientov s klinickou odpoveďou - % respondérov a rýchlych respondérov – krátkodobé štúdie

Štúdia	TRANSFORM-1			TRANSFORM-2		TRANSFORM-3	
	ESK 56 mg	ESK 84 mg	PBO	ESK	PBO	ESK	PBO
počet pacientov	113	112	113	101	100	63	60
podiel respondérov v 28. deň	54%	53%	39%	69%	52%	24%	13%
nominálny rozdiel v p.b.	15,2	14,2	-	17,3	-	11,4	-
OR	N/A	N/A	-	2,4 (CrI: 1,3; 4,54)	-	N/A	-
podiel rýchlych respondérov (do 2 dní a udržanie do 28. dňa)	13%	11,00%	4,00%	11,00%	6,40%	N/A	-
OR	6,74 (CI: 1,38; 60,45)	5,34 (CI: 1,09; 50,91)	-	1,79 (CI: 0,57; 5,67)	-	N/A	-
p-hodnota (1-stranný)	N/A	N/A	-	p=0,161	-	N/A	-

Pozn.: výsledky modelu MRMM, N/A- nereportované

Zdroj: [58, 59, 60, 51]

V analýze podskupín v štúdiu TRANSFORM-2 bol rozdiel v klinickej odpovedi medzi ramenami [REDACTED] v skupine 4+L MDD [REDACTED]. V skupine 1- 2L MDD bol rozdiel vo výsledkoch [REDACTED].

Tabuľka 10: Klinická odpoveď - podskupiny podľa počtu predchádzajúcich liečob v TRANSFORM-2

rameno	ESK		PBO		rozdiel	
	N pri vstupe	% respondérov v 28. deň	N pri vstupe	% respondérov v 28. deň	rozdiel v p.b.	p-interakcia
všetci pacienti	101	69,30%	100	52%	17%	N/E
2 – 3L MDD	■	■	■	■	■	
4+L MDD	■	■	■	■	■	■

Pozn.: výsledky modelu MRMM

Zdroj: [59,3]

V dlhodobej štúdií SUSTAIN-1 dosiahlo klinickú odpoveď viac pacientov v ramene s ESK ako s PBO v skupine stabilných remitéro (75% vs 56%) aj stabilných respondérov (66% vs 34%).

Tabuľka 11: Podiel počtu pacientov s klinickou odpoveďou po 28 dňoch v štúdií SUSTAIN-1

Štúdia	SUSTAIN-1			
	stabilní remitéri		stabilní respondéri	
	ESK	PBO	ESK	PBO
počet pacientov	89	86	62	59
začiatok sledovania %	100% (90/90)	100% (86/86)	100% (62/62)	100% (59/59)
koniec sledovania %	75% (75/89)	56% (48/86)	66% (41/62)	34% (20/59)
nominálny rozdiel v p.b.	19	-	32	-

Pozn.: percentuálne body

Zdroj: [61, 51]

Miera remisie

V štúdií TRANSFORM-1 bol podiel remitéro v 28. dni v porovnaní s placebom (31%) vyšší v ramene ESK 56 mg (36%) aj v ramene s ESK 84 mg (39%). V štúdií TRANSFORM-2 bol tento rozdiel výraznejší v porovnaní s placebom (53% vs 31%, 22 p.b.). V štúdií TRANSFORM-3 bol rozdiel medzi ramenami ESK a placebo 9,2 p.b.

Tabuľka 12: Podiel počtu pacientov v remisii po 28 dňoch v krátkodobých štúdiách

Štúdia	TRANSFORM-1			TRANSFORM-2		TRANSFORM-3	
	ESK 56 mg	ESK 84 mg	PBO	ESK	PBO	ESK	PBO
%	36%	39%	31%	53%	31%	16%	6%
nominálny rozdiel v p.b.	5,4	8,2	-	21,5	-	9,2	-

Zdroj: [58, 59, 60, 51]

V analýze podskupín v štúdií TRANSFORM-2 bol rozdiel v klinickej odpovedi medzi ramenami ■■■■■ v skupine 4+L MDD (■■■■■). V skupine s 1-2L MDD bol rozdiel vo výsledkoch (■■■■■).

Tabuľka 13: Remisia - podskupiny podľa počtu predchádzajúcich liečob v TRANSFORM-2

rameno	ESK		PBO		rozdiel	
	N pri vstupe	% respondérov	N pri vstupe	% respondérov	rozdiel v p.b.	p-interakcia
všetci pacienti (2+L MDD)	101	52,5%	100	31%	22%	N/E
2 - 3L MDD						
4+L MDD						

Pozn.: p.b. – percentuálne body

Zdroj: [59, 3]

V dlhodobej štúdiu SUSTAIN-1 bol podiel pacientov na konci sledovaného obdobia v udržiavacej fáze v porovnaní s placebom vyšší v skupine remitériov (65% vs 42%, p.b.) aj respondérov (47% vs 25%, p.b).

Tabuľka 14: Podiel pacientov v remisii oproti počiatočnej hodnote v udržiavacej fáze v štúdiu SUSTAIN-1

Štúdia	SUSTAIN-1			
	stabilní remitéri		stabilní respondéri	
	ESK	PBO	ESK	PBO
rameno (+OAD)				
počet pacientov	189	42	62	25
začiatok sledovania %	100% (90/90)	99% (85/86)	60% (37/62)	64% (38/59)
koniec sledovania %	65% (58/89)	42% (36/86)	47% (29/62)	25% (15/59)

Zdroj: [61, 51]

Čas do relapsu a miera relapsu

V dlhodobej štúdiu SUSTAIN-1 bol čas do relapsu štatisticky signifikantne dlhší v skupine pacientov, ktorí v indukčnej fáze dosiahli stabilnú remisiu (HR = 0,49, CI: 0,29 - 0,84) aj u pacientov, ktorí v indukčnej fáze dosiahli stabilnú odpoveď (HR = 0,30, CI: 0,16 - 0,55). V skupine pacientov so stabilnou remisiou v indukčnej fáze mediánová hodnota nebola dosiahnutá v ramene s ESK. Pre podskupinu 4+L MDD DR údaje nedodal.

Tabuľka 15: Čas do relapsu a podiel pacientov v relapse v štúdiu SUSTAIN-1

Štúdia	SUSTAIN-1			
	stabilní remitéri		stabilní respondéri	
	ESK	PBO	ESK	PBO
rameno (+OAD)				
Počet pacientov	90	86	62	59
% pacientov v relapse na konci obdobia	27%	45%	26%	58%
medián (dni)	NR	273	635	88
mediánové vystavenie liečbe (týždne)	17,7	10,2	19,4	10,1
HR (95% CI)	0,49 (CI: 0,29; 0,84)	-	0,30 (CI: 0,16; 0,55)	-
p-hodnota	p=0,003*	-	p<0,001*	-

Pozn.: * 2-stranný test

Zdroj: [61,51]

Zmena vo funkčnosti (sociálna, psychická, kognitívna, fyzická)

V štúdiu TRANSFORM-1 bol rozdiel v zmene oproti počiatočnej hodnote SDS -2,5 bodu (CI: -5,25; 0,2) pre rameno ESK 56 mg a -2,2 bodu (CI: -4,91; 0,53) pre rameno ESK 84 mg, tieto výsledky neboli štatisticky signifikantné. V štúdiu

TRANSFORM-2 bol rozdiel v zmene oproti počiatočnej hodnote SDS -4,0 bodu (CI: -6,28; -1,64)). Podľa údajov reportovaných v hodnotení CADTH bolo štatistické testovanie zastavené kvôli zlyhaniu predchádzajúcich ukazovateľov v hierarchii testovania. V dlhodobej štúdií SUSTAIN-1 bol rozdiel v zmene oproti počiatočnej hodnote SDS -2,9 bodov (CI: -5,5; -0,4) u remitéro a -4,7 bodu (CI: -7,3; -2,1) u respondérov. Podľa údajov reportovaných v hodnotení CADTH, chýbali dáta pre 6% - 10% pacientov.

Tabuľka 16: Zmena na škále Sheehan Disability Scale

Štúdia	TRANSFORM-1			TRANSFORM-2		SUSTAIN-1			
						Stab. remitéri		Stab. respondéri	
rameno (+ OAD)	ESK 56 mg	ESK 84 mg	PBO	ESK	PBO	ESK	PBO	ESK	PBO
priemer (zmena na škále)	-11,0	-11,1	-8,4	-13,6	-9,4	4,7	7,2	2,2	6,8
Rozdiel v priemere (LSM) (CI)	-2,5 (-5,25; 0,20)	-2,2 (-4,91; 0,53)	-	-4,0 (-6,28; -1,64)	-	-2,9 (-5,5; -0,4)	-	-4,7 (-7,3; -2,1)	-
p-hodnota (2-stranný test)	NR	NR	-	NR	-	p=0,025*		p<0,001*	

Pozn.: LSM – priemer najmenších štvorcov, *nekontrované pre chyby typu I.

Zdroj: [52,53, 54, 55, 51]

Suicídálne myšlienky a správanie

Suicídálne myšlienky boli merané iba v rámci bezpečnosti. V prílohách krátkodobých štúdií sú uvedené výsledky v podieloch pacientov so suicídálnymi sklonmi (myšlienkami a správaním). Suicídálne sklony boli vyššie v ramene s PBO nižšie v ramene s ESK v štúdiách TRANSFORM-1 (10% vs 12% pre 54 mg ESK, resp. 7% vs 12% pri 84 mg ESK), a TRANSFORM-3 (16% vs 17%), ale vyššie v štúdií TRANSFORM-2 (10% vs 7%).

Podľa CADTH väčšina pacientov (65 % až 95 %) nehlásila žiadne suicídálne myšlienky alebo správanie. Traja pacienti, ktorí dostali ESK, hlásili suicídálne správanie. V skupinách PBO bolo 0 pacientov, ktorí hlásili suicídálne správanie. Percento pacientov, ktorí počas skúšania hlásili samovražedné myšlienky, sa pohybovalo od 5 % do 35 % a bolo vo všeobecnosti podobné v skúšaní v skupinách s ESK a PBO [51].

Tabuľka 17: Podiel pacientov so suicídálnymi myšlienkami*

Štúdia	TRANSFORM-1			TRANSFORM-2		TRANSFORM-3	
	ESK 56 mg	ES 84 mg	PBO	ESK	PBO	ESK	PBO
počet pacientov v ramene na začiatku	86	89	88	115	109	71	65
% pacientov na začiatku	N/A	N/A	N/A	20%	22%	17%	17%
% pacientov na konci	10%	7%	12%	10%	7%	16%	17%

Pozn.: * akékoľvek suicídálne myšlienky na škále (C-SSRS = 1 - 3)

Zdroj: prílohy štúdií [58, 59, 60]

Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života, napr. meraná podľa dotazníka EQ-5D.

V štúdií TRANSFORM-2 bol rozdiel v kvalite života na škále EQ-5d-5L (Sum score) medzi ramenami -6,1 bodov. V štúdiách TRANSFORM-1 a TRANSFORM-3 bol tento rozdiel nižší (TRANSFORM-1: -4,4 bodov u 56mg, resp. -4,8 bodov u 84mg,

TRANSFORM-3: -5 bodov). V štúdií SUSTAIN-1 bol rozdiel -5,4 bodov u stabilných respondérov a -3,4 bodov u stabilných remitérovo.

Tabuľka 18: Zmena v kvalite života/zdravia na škále EQ-5D-5L (Sum score)

Štúdia	rameno (+OAD)	zmena na škále v bodoch	nominálny rozdiel intervencia vs PBO	
TRANSFORM-1	ESK 56 mg	-19	-4,4	
	ESK 84 mg	-19,4	-4,8	
	PBO	-14,6	-	
TRANSFORM-2	ESK flex	-23,2	-6,1	
	PBO	-17,1	-	
TRANSFORM-3	ESK flex	-6,6	-5	
	PBO	-1,6	-	
SUSTAIN-1	Stabilní remitéri	ESK flex	7,5	-3,4
		PBO	10,9	-
	Stabilní respondéri	ESK flex	3	-5,4
		PBO	8,4	-

Zdroj: [52,53,54, 54, 55]

4.2.4. Výsledky ESK v porovnaní s inými komparátormi (iné ako SSRI/SNRI)

DR nepredložil porovnanie ESK+AD s inými komparátormi ako SSRI/SNRI + placebo v ukazovateľoch mortalita, morbidita a kvalita života. Viac v nižšie (časť 4.4).

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov (NÚ).

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Klinická bezpečnosť ESK bola sledovaná v kontrolovaných štúdiách, ktoré sú opísané v časti 4.2. Zároveň bezpečnosť sledovala aj dlhodobá nekontrolovaná jednoramenná štúdia SUSTAIN-2.

Štúdia SUSTAIN-2 [62] je multicentrická otvorená dlhodobá jednoramenná štúdia bezpečnosti na vzorke 802 pacientov počas 1 roka. Okrem všeobecnej bezpečnosti sa zameriavala aj na dopady na kognitívnu funkčnosť, symptómy cystitídy a/alebo symptómov dolných močových ciest, potenciálnych abstinenčných príznakov a/alebo relapsu po vysadení ESK. Pacienti pochádzajú buď zo štúdie TRANSFORM-3, alebo z priameho náboru, z ktorých najmenej 100 zahrnutých pacientov je vo veku 65 rokov alebo viac. Štúdia pozostávala s indukčnej, udržiavacej a follow-up fázy. Pacienti užívali ESK + OAD vo flexibilných dávkach primerane veku (viď TRANSFORM-1/-2 a TRANSFORM-3).

4.3.3. Výsledky komparatívnej bezpečnosti

V krátkodobých štúdiách (TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3) [58, 59, 60, 51]

- bolo viac **NÚ** v ramene s ESK (71% - 89%) než v ramene s PBO (60% - 68%). **Najčastejšie NÚ** v ramene s ESK boli disociácia (13% - 28%), závrate (21% - 28%), vertigo (11% - 26%), nevoľnosť (18% - 32%), dysgézia (6% - 24%), ospalosť (13% - 28%). V ramene s PBO sa najčastejšie objavili bolesť hlavy (3% - 17%) a dysgézia (5% - 15%). Väčšina NÚ sa objavila v deň podania, v ramene s ESK (87% - 92%) a v ramene s PBO (64% - 71%). Väčšia časť NÚ ustala v ten istý deň v ramene s ESK (86% - 94%) v porovnaní s ramenom s PBO (58% - 85%).

V TRANSFORM-2 [59, 51]

- v ramene s ESK **prerušilo liečbu** nasálnym liečivom viac pacientov (7%) oproti ramenu s PBO (0,9%). Častejšie bolo aj prerušenie užívania OAD v ramene s ESK (3,5%) ako v ramene s PBO (0%).
- **Závažné NÚ** sa vyskytovali rovnako často v oboch ramenách (0,9%). V prípade ramena s ESK išlo o 1 úmrtie.

V SUSTAIN-1 [61, 51]

- reportovalo **NÚ** 82% pacientov v ramene s ESK a 46% pacientov v ramene s PBO.
- **Najčastejšie NÚ** v ramene s ESK boli disociácia, závrate, vertigo, nevoľnosť, dysgézia, ospalosť (11% - 27%). Pacienti s placebom mali menej týchto NÚ (0% - 7%).
- V ramene s ESK **prerušilo liečbu** nasálnym liečivom viac pacientov (2,6%) oproti ramenu s PBO (2,1%). Častejšie bolo aj prerušenie užívania OAD v ramene s ESK (2%) ako v ramene s PBO (0%).
- **Závažné NÚ** sa vyskytovali častejšie v ramene s ESK (2,6%) ako v ramene s PBO (0,7%). Úmrtie v dôsledku NÚ sa nevyskytlo v žiadnom ramene.

SUSTAIN-2 (jednoramenná štúdia) [63, 51]

- Z 802 zahrnutých pacientov (indukčná + udržiavacia fáza) sa NÚ vyskytli u približne 90% pacientov, závažné NÚ sa objavili u 6,9% pacientov. 95% pacientov ukončilo liečbu ESK kvôli NÚ.
- Z dôvodu nežiadúcich účinkov došlo k 2 úmrtiam v udržiavacej fáze. Podľa DR jeden pacient zomrel na následky dokonanej samovraždy a druhý pacient na zlyhanie srdca/respirácie. Prípady sa považovali za nesúvisiace alebo pochybne súvisiace s liečbou ESK podľa skúšajúceho a nesúvisiace s liečbou ESK zo strany sponzora (NICE Committee Papers, str. 551, [64]).
- Najčastejšie NÚ boli disociácia, závrate, vertigo, nevoľnosť, dysgézia, ospalosť, zvracanie a virálna infekcia horných dýchacích ciest (10,2% - 32,9%).
- Väčšina NÚ spojená s disociáciou a poruchami vnímania vrcholila do 40 minút od podania a ustala do 1,5 hodiny po podaní lieku.
- Abstinenčné príznaky boli merané na škále Physician Withdrawal Checklist (PWC-20) (rozsah 0 – 60 bodov/najviac), ktorých bolo 7,7 – 8,0 v rôznych fázach štúdie.

Všetky výsledky v rámci bezpečnosti sú uvedené pre celú populáciu TRD, DR údaje pre podskupinu zlyhaných 3+ OAD liečob nedodal.

4.3.4. Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [22]

ESK si má podávať sám pacient pod priamym dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Liečebné sedenie pozostáva z nazálneho podania a obdobia pozorovania po podaní. Podávanie aj pozorovanie po podaní sa má uskutočniť vo vhodne vybavenom zdravotníckom zariadení.

Pred podaním sa má vyhodnotiť krvný tlak. Ak je východiskový krvný tlak zvýšený, je nutné zvážiť riziká krátkodobého zvýšenia krvného tlaku a prínos liečby ESK. ESK sa nemá podávať, ak zvýšenie krvného tlaku alebo intrakraniálneho tlaku predstavuje závažné riziko.

U pacientov s klinicky významnými alebo nestabilnými kardiovaskulárnymi alebo respiračnými ochoreniami sa vyžadujú ďalšie opatrenia. Týmto pacientom sa má ESK podávať v prostredí, kde je k dispozícii vhodné vybavenie na resuscitáciu a zdravotnícki pracovníci vyškolení v oblasti kardiopulmonálnej resuscitácie. Po podaní ESK sa má krvný tlak znova vyhodnotiť približne po 40 minútach a následne podľa klinického posúdenia. Z dôvodu možnosti sedácie, disociácie a zvýšeného krvného tlaku musia byť pacienti monitorovaní zdravotníckym pracovníkom, kým nie sú považovaní za klinicky stabilných a pripravených opustiť zdravotnícke zariadenie.

Kontraindikovaní sú pacienti, pre ktorých zvýšenie krvného tlaku alebo intrakraniálneho tlaku predstavuje vážne riziko, pacienti s aneuryzmatickým vaskulárnym ochorením (vrátane intrakraniálnej, hrudnej alebo brušnej aorty alebo periférnych arteriálnych ciev), pacienti s anamnézou intracerebrálneho krvácania a pacienti s nedávnou (do 6 týždňov) kardiovaskulárnou príhodou vrátane infarktu myokardu (MI).

Pri užívaní Spravata boli hlásené príznaky ochorenia močových ciest a močového mechúra. Počas liečby sa odporúča monitorovať ochorenia močových ciest a močového mechúra, a ak príznaky pretrvávajú, je potrebné vyhľadať príslušného odborníka.

Ďalej je podľa SPC zvýšiť opatrnosť pri užívaní u pacientov s prítomnosťou alebo anamnézou psychózy, mánie alebo bipolárnej poruchy, hypertyreózy (ktorá nebola dostatočne liečená, poranením mozgu v anamnéze, hypertenznou encefalopatiou, intratekálnou terapiou s ventrikulárnymi shuntmi alebo akýmkoľvek iným ochorením spojeným so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

U starších pacientov liečených Spravatom môže byť väčšie riziko pádu, a preto majú byť títo pacienti starostlivo sledovaní. Z dôvodu predpokladaného zvýšenia expozície a nedostatku klinických skúseností sa Spravato neodporúča u pacientov s poruchou funkcie pečene triedy C podľa Childa-Pugha (ťažká). Pri chronickom užívaní ketamínu bola hlásená hepatotoxicita, preto nie je možné vylúčiť možnosť takéhoto účinku v dôsledku dlhodobého používania Spravata. Pri užívaní Spravata boli hlásené príznaky ochorenia močových ciest a močového mechúra.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

DR poskytol výsledky porovnania ESK (+OAD) iba s jedným z potenciálne relevantných komparátorov OAD typu SSRI/SNRI (resp. PBO + OAD). NIHO si vyžiadal porovnanie s inými potenciálne relevantnými komparátormi vo výzve č.1 (iné AD (napr. mirtazapín), kombinácia AD, augmentácia inými liečivami, ECT atď., viac v časti 3.2.1). Nepriame porovnanie s týmito komparátormi poskytol DR v Anglicku aj v ČR. Analýza bola málo robustná, čo v ČR výrazne prispelo k negatívnemu stanovisku SÚKL [57], NICE túto skutočnosť vyhodnotil ako faktor prispievajúci k neistote [48].

DR však v odpovedi na výzvu porovnanie nepredložil s odôvodnením, že výsledky vyžiadaného nepriameho porovnania boli v hodnotení NICE odmietnuté a SÚKL predložené porovnanie komparatívnej účinnosti považuje za irelevantné. Toto odôvodnenie pre nepredloženie analýzy nepovažujeme za dostatočné.

Je možné predpokladať, že dané komparátory majú vyššiu účinnosť než komparátor použitý DR (samotné OAD, resp. PBO + OAD), ako uviedol aj SÚKL [21]. To môže nadhodnotiť deklarovaný prínos ESK oproti štandardnej liečbe.

Neistotu môžu v budúcnosti znížiť výsledky štúdie ESCAPE-TRD porovnávajúcej ESK s augmentačnou liečbou OAD + kvetiapín [65]. Hoci táto štúdia mala predpokladané ukončenie v 07/2022, jej výsledky dosiaľ neboli publikované DR ich neposkytol v reakcii na výzvu č.1. Aj táto skutočnosť vyvoláva otázky ohľadom preukázaného prínosu ESK voči štandardnej liečbe.

DR ďalej argumentuje stanoviskom SLsS SPS, ktorá uviedla, že účinnosť týchto komparátorov v liečbe TRD nie je podložená medicínou založenou na dôkazoch. Uvedené komparátory sa v liečbe TRD predpisujú v režime off-label [47]. Tieto typy liečby sú však uvádzané v domácich aj zahraničných štandardoch a používané v klinickej praxi (časť 3.1.3).

V rámci porovnania s komparátorom PBO+OAD bol štatisticky signifikantný účinok ESK vs. PBO potvrdený v primárnom ukazovateli (zmeny na škále MADRS) len v jednej z troch krátkodobých štúdií TRANSFORM-2 (rozdiel = -4,0, CI: -7,31; -0,64). Hoci zlepšenie na škále MADRS je klinicky významné (MCID je v rozmedzí 1,6 – 1,9 bodu), výsledok je nižší než cieľový rozdiel v protokole štúdie (-6,5 bodu). DR ako pridanú hodnotu ESK deklaruje rýchly nástup účinku oproti bežným AD, avšak výsledky štúdie nepotvrdili štatisticky signifikantný rozdiel v miere odpovede do 2 dní a udržanie odpovede do 28 dní po podaní.

Napriek nedostupnosti porovnania s inými komparátormi NIHO po vzore NICE a ZIN vyžiadal výsledky porovnania ESK vs. OAD pre patientske podskupiny podľa línií liečby. Prínos bol preukázaný iba pre 4+L MDD.

DR v odpovedi na výzvu č. 2 dodal výsledky analýzy podskupín podľa línií liečby. Skupina 4+L MDD mala výrazne vyššie zlepšenie v primárnom ukazovateli medzi ramenami v prospech ESK než skupina 2 – 3L MDD pred začatím liečby ESK (rozdiel v zmene: [redacted]). Pri analýze podskupiny 4+L MDD môže veľkosť vzorky ([redacted] pacientov spolu za obe ramená) prispievať k neistote. V dlhodobej štúdii bola zmena na škále MADRS štatisticky signifikantne vyššia v ramenách s ESK oproti PBO. Vyššiu klinickú účinnosť a zároveň aj relevantnosť použitia ESK v klinickej praxi v 4+L MDD zdôraznili aj niektoré zahraničné HTA inštitúcie. ESK v 4+L MDD odporúčala holandská HTA inštitúcia ZIN v režime zľavy, pay-for-performance (platba až po predložení dôkazov o prínose) alebo pay-for-proof (znížená platba, kým nie je predložený dôkaz o prínose) [49].

Všetky štúdie ukázali vyšší **podiel remitérov a respondérov** v ramene s ESK v porovnaní s ramenom PBO, vo väčšine prípadov však nemerali štatistickú signifikantnosť, čo zvyšuje neistotu výsledkov. Podiel pacientov s rýchlym nástupom odpovede (do 2 dní) nebol štatisticky signifikantný v štúdii TRANSFORM-2. [redacted], analýza podskupín TRANSFORM-2 ukázala, že skupina 4+L MDD [redacted].

Vyšší účinok ESK naznačujú aj výsledky **času do relapsu a podielu relabujúcich pacientov** v štúdii SUSTAIN-1. Napriech štúdiami sa v prospech ESK javia aj výsledky vo funkčnosti a v kvalite života. CADTH však vo viacerých prípadoch upozornil na skutočnosť, že pri štatistickom testovaní rozdielov medzi ramenami nebola kontrolovaná chyba typu I, čo do výsledkov vnáša ďalšiu neistotu [51].

Výsledky v **bezpečnosti** ukazujú zvýšený výskyt NÚ v ramene s ESK v porovnaní s PBO napriech štúdiami, avšak podľa DR je väčšina prechodná a zmizne krátko po podaní. NICE vo svojom hodnotení vyjadril obavu ohľadom dlhodobej bezpečnosti, najmä čo sa týka psychiatrických porúch a troch úmrtí v ramene s ESK [64, str. 551]. NICE poukázal na potrebu dlhodobejších dát o bezpečnosti, na čo DR poskytol predbežné dáta z prebiehajúcej štúdie bezpečnosti SUSTAIN-3 (viac v časti 4.4.4). NICE reagoval, že tieto výsledky mohli odstrániť časť neistoty avšak časť z nej zostala [66, str. 223].

V DR v žiadosti v Anglicku uvádza, že liečivo má podliehať zákonnej kontrole (napr. obmedzenia pri skladovaní, dodávaní produktu priamo na miesto starostlivosti), čo má znížiť riziko zneužitia liečiva [64, str. 142]. V SPC liečiva sa však uvádza, že liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. DR v podaniach v ČR ani v SR taktiež neuvádza obmedzenia pri skladovaní a dodávkach liečiva, napriek tomu nie je jasné, či takáto zákonná povinnosť v SR v prípade v prípade kategorizácie liečiva nevyvstane.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Pri posudzovaní internej validity sa NIHO opieral o hodnotenie NICE [48], SÚKL [57], CADTH [51] a IQWiG [67]. Hodnotenie SÚKL je v stave zverejnenia druhej hodnotiacej správy, DR sa voči stanovisku odvolal a konanie bolo prerušené. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite štúdií:

- **Krátke trvanie** krátkodobých štúdií (4 týždne), hoci väčšina klinických skúšok antidepresív si vyžaduje 6 – 8 týždňov pre preukázanie klinickej účinnosti.
- **Zaslepenie v ramene s PBO mohlo byť nedokonalé** vzhľadom na známe NÚ ESK. Je možné, že odslepenie sa nepodarilo odstrániť ani dizajnom (telefonické reportovanie externým hodnotiteľom). Zvlášť výrazné mohlo byť odslepenie v štúdii SUSTAIN-1 v udržiavacej fáze, keďže pacienti užívali ESK predtým, ako prešli na PBO a teda mohli výraznejšie spozorovať zmenu NÚ po podaní nasálneho liečiva. Naznačuje to aj vysoký relaps v tomto ramene krátko po randomizácii.
- **Pacienti v štúdiách dostali spolu s ESK nové OAD**, čo podľa viacerých odborníkov v zahraničných hodnoteniach bolo označené ako nepravdepodobné v klinickej praxi. Tento dizajn mohol zmenšiť šancu oddeliť účinok nového OAD a ESK.
- **PBO + OAD odpoveď** bola v štúdiách vyššia ako pri OAD v iných štúdiách.
- **Dlhodobý účinok** nie je známy po vysadení ESK.

- **Definícia remisie** na škále MADRS bola v štúdiách 12 a menej bodov, hoci v niektorých iných štúdiách bola remisia pri MADRS = 10. Tento dizajn mohol nadhodnotiť účinnosť ESK. CADTH uviedol, že definícia remisie v štúdiách spadá do rozsahu definovaného v literatúre.
- **Výsledky v ukazovateľoch klinická remisia a odpoveď** boli v štúdiách reportované iba deskriptívne, nebola testovaná štatistická signifikantnosť (z dôvodu dizajnu analýzy dát štúdií, viac nižšie).
- **Výsledky sú ovplyvnené chýbajúcimi dátami** – výsledky reportované v štúdiách aj v hodnotení NIHO pochádzajú z analýzy MMRM, ktorá počíta s tým, že dáta chýbajú náhodne (missing at random). Keďže väčšiu časť chýbajúcich dát tvoria pacienti, ktorí opustili štúdiu kvôli NÚ, môžu byť relevantnejšie výsledky z analýzy ANCOVA. Výsledok TRANSFORM-2 v zmene MADRS ukazuje pri ANCOVA nižší efekt účinnosti ESK voči PBO než pri MMRM (-3,6 vs -4,0). Prezentovaný efekt štúdií tak môže byť nadhodnotený.
- **Štúdia TRANSFORM-3** mala zrejme malú vzorku, ktorá bola vyrášaná podľa TRANSFORM-1/TRANSFORM-2 s mladšími pacientmi.
- **V štúdií SUSTAIN-1** boli do udržiavacej fázy zaradení len pacienti so stabilnou odpoveďou/remisiou. Boli tak zrejme vybraní pacienti, ktorí dobre tolerovali ESK a efekt vysadenia ESK (čas do relapsu, miera relapsu) môže byť podhodnotený.
- **Štúdie môžu byť poznačené chybou typu I.** V štúdiách TRANSFORM-1 a TRANSFORM-2 prebiehalo hierarchické testovanie. Najprv sa testuje primárny ukazovateľ a testovanie pokračuje, len ak predchádzajúci ukazovateľ bol štatisticky signifikantný. V TRANSFORM-1 nebol signifikantný už primárny ukazovateľ, v TRANSFORM-2 nebol signifikantný prvý sekundárny ukazovateľ (rýchli respondéri) – čiže ďalšie výsledky by už nemali byť interpretované. Štúdie TRANSFORM-3 a SUSTAIN-1 nekontrolovali chybu typu I u sekundárnych ukazovateľov.
- Výsledky v ukazovateľoch **hospitalizovanosť, mortalita a suicidalita** neboli explicitne sledované v rámci klinickej účinnosti.
- CADTH uvádza, že **niektoré problémy štúdií ESK sú typické pre štúdie AD** – malá vzorka, nesignifikantné výsledky, komplikovanosť priebehu depresívnej poruchy, limitácie hodnotiacich škál a efekt častých návštev.
- V prípade **výsledkov podskupín v TRANSFORM-2 je rizikom malá vzorka**, ktorá vyplýva z dizajnu štúdie.
- V štúdiách sa na základe inklúzy kritérií **nachádzajú aj pacienti, ktorým zlyhalo 1 AD**. Nemali by sa teda kvalifikovať ako pacienti s TRD. V štúdií TRANSFORM-3 bolo 15% pacientov, v ostatných štúdiách sme ich počet neidentifikovali. Vzhľadom na to, že sa v hodnotení zameriavame na 4+L MDD je neistota spojená s touto limitáciou menej relevantná.

Externá validita

Pri posudzovaní externej validity sa NIHO opiera o hodnotenie NICE [48], SÚKL [57], CADTH [51] a IQWiG [67]. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite štúdií:

- Všetky štúdie porovnávali ESK iba s PBO, resp. PBO+OAD (OAD len skupiny SSRI/SNRI). **DR nepredložil žiadne dôkazy o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti ESK voči ostatným komparátorom v klinickej praxi** (iné typy OAD v monoterapii, kombinácie AD, augmentácie AD s inými liečivami, ECT, rTMS, stimulácia VNS, psychoterapia). DR predložil porovnanie s niektorými z týchto komparátorov pre NICE a SÚKL. Porovnanie pochádzajú z Bayesian network meta-analýzy (NMA) 19 klinických skúšok. NICE považoval výsledky NMA za málo robustné, preto ich v rámci hodnotenia ďalej nezohľadňoval a posudzoval iba porovnanie ESK voči PBO+OAD. SÚKL v prvom hodnotení akceptoval výsledky NMA aj pre hodnotenie nákladovej-efektívnosti. V druhom konaní si však vyžiadala samotnú NMA a zhodnotil, že účinnosť voči komparátorom nie je možné vyhodnotiť. Táto skutočnosť bola jedným z hlavných dôvodov, pre zamietavé stanovisko SÚKL v druhom konaní. Zároveň je možné predpokladať, že tieto komparátory majú vyššiu účinnosť než samotné OAD a teda v súčasnosti prezentovaný prínos ESK môže byť voči štandardnej klinickej praxi nadhodnotený.
- **Zo štúdií boli vylúčení pacienti s pridruženými psychiatrickými poruchami:** psychotické príznaky, bipolárne príznaky, OCD, intelektuálne znevýhodnenie, poruchy autistického spektra, hraničnú/antisociálnu/histriónsku alebo narcistickú poruchu osobnosti. **Ďalej boli vylúčení pacienti so suicidálnymi myšlienkami alebo sklonmi** v skríningovej fáze alebo 6 mesiacov pred ňou a tiež pacienti s

históriou stredne ťažkého až ťažkého škodlivého užívania alkoholu/návykových látok. Viacerí odborníci v zahraničných hodnoteniach uviedli, že práve pacienti s depresiou rezistentnou na liečbu majú vyššie riziko výskytu týchto komorbidít a rizika suicídnych sklonov.

- DR žiada o kategorizáciu pre populáciu vo veku 18+ rokov. **Registračné štúdie však zahŕňali populáciu 18 – 64 rokov.** Štúdia TRANSFORM-3 s pacientmi vo veku 65+ rokov mala štatisticky nesignifikantný výsledok v primárnom ukazovateli účinnosti. DR vyhovel požiadavke SÚKL upraviť požadovanú indikáciu pre pacientov do 65 rokov, pozitívne odporúčanie pre túto populáciu vydal francúzsky HAS aj holandský ZIN. NICE posudzoval žiadosť pre celú dospelú populáciu, vyžiadal si aj tomu zodpovedajúcu úpravu ekonomického modelu, stále bol však založený na štatisticky nesignifikantných výsledkoch u starších pacientov.
- Problematická môže byť selekcia v skriningovej fáze štúdií, keď do ďalšej fázy prešli **len pacienti adherentní na liečbu.** CADTH upozorňuje, že kanadskí odborníci evidujú problematickú adhérenciu časti pacientov s MDD v klinickej praxi, ktorí boli adherentní na liečbu pokračovali do indukčnej štúdie. Tento aspekt môže ďalej nadhodnotiť sledovaný účinok ESK oproti klinickej praxi.
- Podľa CADTH, podobne ako pri internej validite, začatie liečby ESK s novým OAD a tiež vyhodnotenie účinnosti po 4 týždňoch neodrážajú klinickú prax.
- Do štúdií boli zapojení pacienti zo Slovenska, výsledky však NIHO nemá k dispozícii.

4.4.3. Iné relevantné štúdie

Okrem štúdií TRANSFORM-1/-2/-3 prebehla **krátkodobá štúdia TRD3006** [68] s rovnakým dizajnom ako TRANSFORM-2, ale inou patientskou skupinou. Oproti štúdiám TRANSFORM-1/-2/-3 boli do TRD3006 zahrnutí **pacienti prevažne ázijského pôvodu** (89%) a viac mužov (55%); pacienti mali nižšie skóre MADRS na začiatku sledovania (35). Výsledky v primárnom ukazovateli „zmena na škále MADRS“ ukazuje vyššiu účinnosť ESK oproti PBO, ale s nižšou veľkosťou efektu, ktorý navyše nie je štatisticky signifikantný (LSM rozdiel: -2,0 (CI: -4,64; 0,55); $p = 0,123$. Rozdiely medzi ramenami v klinickej odpovedi, remisii aj kvalite života boli nižšie ako v ostatných krátkodobých štúdiách. Chýbajúce preukázanie účinnosti v tejto štúdií ďalej zvyšuje neistotu ohľadom účinnosti ESK.

4.4.4. Prebiehajúce štúdie

ESCAPE-TRD [65] je randomizovaná kontrolovaná multicentrická štúdia účinnosti a bezpečnosti ESK+OAD v porovnaní s kvetiapínom + OAD na 676 pacientoch (fáza 3). Výsledky tejto štúdie ponúknu možnosť porovnať účinnosť ESK s ďalším relevantným komparátorom. **Hoci táto štúdia mala predpokladané ukončenie v 07/2022, jej výsledky dosiaľ neboli publikované, DR ich neposkytol v reakcii na výzvu č.1. Aj táto skutočnosť vyvoláva otázky ohľadom preukázaného prínosu ESK.**

SUSTAIN-3 [56] je dlhodobá jednoramenná štúdia bezpečnosti ESK, do ktorej prešli pacienti zo štúdií TRANSFORM-1, -2, -3 a SUSTAIN-1, -2. Ukončenie štúdie je naplánované na 12/2022. Výsledky štúdie môžu pomôcť zodpovedať pochybnosti ohľadom dlhodobej bezpečnosti ESK.

4.4.5. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Išlo najmä o úpravu populácie, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu (pôvodne 3+L MDD, neskôr 4+L MDD). Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Kombinácia ESK+OAD preukázala klinický prínos voči štandardu liečby OAD (+████ QALY), kategorizovanie lieku Spravato by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s TRD bez psychotických príznakov vo veku 18 – 64 rokov v druhej línii liečby (4+L MDD) po zlyhaní 3 predchádzajúcich liečob na Slovensku.

ESK+OAD pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. ESK+OAD dosahuje ICUR voči OAD vo výške **87,9-tisíc eur / QALY**, pričom prahová hodnota je ████-tisíc eur. Aby bol liek Spravato nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ████ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ████% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 222,64 eur.

Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu charakteru modelu, ktorý neodráža klinicky relevantný priebeh depresívnej poruchy, ďalej z dôvodu chýbajúcich dát o dlhodobom účinku ESK, dizajnu klinických štúdií, ktoré poskytujú neisté vstupy do modelu. DR zároveň neposkytol analýzu nákladovej efektívnosti ESK+OAD voči iným potenciálne relevantným komparátorom (kombinácia AD, augmentácia AD inými liečivami, ECT a pod). Vzhľadom na túto neistotu odporúčame požadovať od DR zľavu aspoň vo výške ████%, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ████ eur.

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

DR pôvodne predložil ekonomický model pre liečbu ESK+OAD v porovnaní s komparátorom OAD v 3+L MDD (1+L TRD). V rámci výzvy č. 2 DR doplnil model pre liečbu ESK v 4+L MDD na základe výsledkov klinického prínosu. V hodnotení farmako-ekonomiky sa ďalej zaoberáme iba modelom s ESK v 4+L MDD. Kvôli nedostatku údajov, resp. malým vzorkám v 4+L DR ponechal niektoré vstupné údaje z pôvodného modelu. Pre rozlišovanie zdrojov údajov ďalej používame označenie „4+L“ pre údaje za štvrtú (a vyššiu) líniu MDD a „3+L“ pre údaje za tretiu líniu MDD.

DR nepredložil analýzu nákladovej efektívnosti ESK+OAD voči iným potenciálne relevantným komparátorom (kombinácia AD, augmentácia AD inými liečivami, ECT a pod), a to ani v reakcii na výzvu č. 1.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil model nákladovej efektívnosti so štruktúrou Markovho modelu. Model má 5 stavov:

- depresívna epizóda (v angl. major depressive episode, MDE),
- odpoveď na liečbu (v angl. response),
- remisia
- zotavenie
- smrť

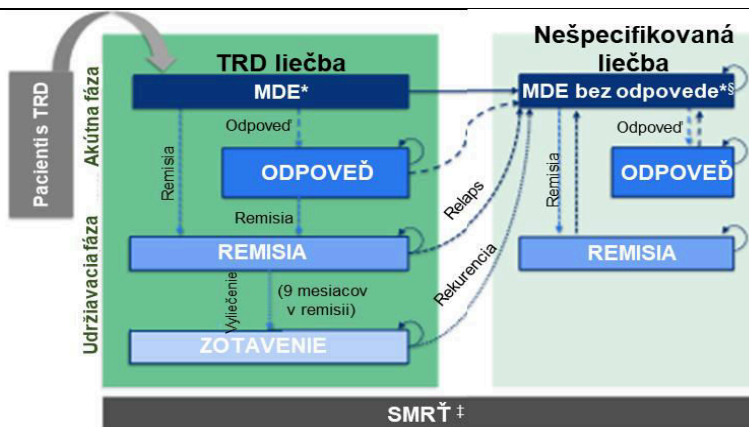
Pacienti, ktorí v remisii nezrelabovali (neprešli do stavu MDE) alebo nezomreli, sa po deviatich cykloch v remisii automaticky presúvajú do stavu zotavenia. Dĺžka jedného cyklu je 4 týždne. Model je rozdelený na 3 fázy: jednu akútnu (4 týždne) a dve udržiavacie (continuation phase, 5. – 8. týždeň, a maintenance phase, od 9. týždňa).

Presuny medzi stavmi sú dané pravdepodobnosťami prechodov, ktoré sú odvodené najmä z výsledkov štúdií TRANSFORM-2 [59] a SUSTAIN-1 [61], v prípade relapsov a straty odpovede z ramena PBO+OAD použil DR výsledky zo štúdie STAR*D. STAR*D bola veľká štúdia účinnosti viacerých línii OAD u pacientov s MDD [69].

Ako následnú liečbu DR zvolil tzv. nešpecifikovaný terapeutický mix (ďalej len NTM), ktorý je zložením zhodný s OAD, ktoré pacient používa v štvrtej línii liečby spolu s ESK, aj ako komparátor. V NTM sa pacient môže dostať do všetkých vyššie uvedených stavov okrem zotavenia.

DR v modeli počíta s tým, že určitý podiel pacientov prestane počas liečby užívať ESK bez toho, aby sa znížil jeho prínos. Model s možnosťami prechodov medzi stavmi a líniami je uvedený na obrázku nižšie (Obrázok 3).

Obrázok 3: Štruktúra modelu



Pozn.:

Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu pre porovnanie s komparátorom OAD **neakceptujeme**. Model sme upravili pripojením ďalších 3 následných línii, ktoré prebiehajú pred liečbou NTM. DR v pôvodnej žiadosti pre ESK v 3L dodal model s tromi následnými líniami + NTM v Anglicku, v Česku zvolil DR iba dve následné línie + liečba NTM. DR v Anglicku navrhol 3 následné línie + NTM aj v prípade posunu ESK z 3+L do 4+L MDD, čo NICE akceptoval [66, str. 158]. Viac o nastavení následných línii v časti 5.2.3.

Model je ďalej spojený s výraznou neistotou, ktoré pomenoval aj NICE [70]

- Model dostatočne nereflektuje priebeh ochorenia MDD a jeho epizodický charakter. NICE predpokladá, že počet ľudí v stave MDE je nadhodnotený.
- Model tiež neodráža chronický priebeh MDD u časti pacientov (podľa expertov NICE 20% - 30% pacientov s TRD). Závažnosť depresie by mohla fluktuovať bez toho, aby sa jednalo o rôzne epizódy a teda počet

pacientov prechádzajúcich do ďalšej línie liečby môže byť nadhodnotený. NICE uvádza, že dlhodobé dáta použité v modeli sú neisté a pravdepodobne zachytávajú heterogénne výsledky v heterogénnych populáciách pacientov. Z tohto dôvodu je neistý aj dlhodobý prínos ESK v celom 20-ročnom horizonte modelu.

- NICE uznal problematickosť modelovania priebehu ochorenia pre rôzne skupiny pacientov. Pre nedostatok dát o dlhodobých výsledkoch u pacientov s TRD odporučal držiteľovi registrácie ďalší výskum.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Model predpokladá priemerný počiatočný vek 46 rokov a podiel žien 61% (prebrané zo štúdie TRANSFORM-2). Zvolený bol časový horizont 20 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady.

Stanovisko NIHO k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje akceptujeme v prípade, že liečivo ESK bude indikované iba pacientom vo veku 18 - 64 rokov.

Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Vek pacientov ako aj dáta o účinnosti a bezpečnosti boli prevzaté z štúdií TRANSFORM-2 a SUSTAIN-1, ktoré zahŕňali pacientov vo veku 18 – 64 rokov. Model teda neposkytuje informáciu o nákladovej efektívnosti ESK pre starších pacientov vo veku 65+ rokov, hoci DR žiada o kategorizáciu pre celú skupinu dospelých pacientov (18+ rokov). DR nepredložil údaje o priemernom veku pacientov v 4+L MDD. Zmena priemerného veku v modeli má minimálny dopad na ICUR.
- Podiel žien a mužov v štúdií zodpovedá klinickej praxi. DR nepredložil údaje o podiele žien a mužov v 4+L MDD. Potenciálna zmena podielu žien a mužov v modeli by mala minimálny dopad na ICUR.
- V modeli predloženom v Anglicku DR pôvodne zvolil 5-ročný horizont. NICE navrhol 20-ročný horizont, ktorý lepšie odráža možnosť vyhodnotiť účinok liečby TRD. DR návrh NICE akceptoval, hoci modelovanie dlhodobého prínosu na 20-ročnom horizonte považuje za neisté [70].
- Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou zohľadňujúcu úmrtnosť mužov a žien na Slovensku.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

V rámci účinnosti ESK v štvrtej línii MDD DR predložil údaje

- zo štúdie TRANSFORM-2 za skupinu 4+L pre pravdepodobnosti prechodu do odpovede a remisie
- zo štúdie SUSTAIN-1,
 - za skupinu 4+L pre pravdepodobnosti relapsu/straty odpovede (iba rameno ESK)
 - [REDACTED]
 - za skupinu 3L údaj o podiele pacientov, ktorí zastavili liečbu ESK v udržiavacej fáze (lína s ESK)
- zo štúdie STAR*D [71]
 - pre pravdepodobnosti relapsu/straty odpovede (iba rameno komparátora OAD)
 - pre pravdepodobnosti prechodov v 3 následných líniiach liečby
- zo štúdie Edwards et al., 2013 pre pravdepodobnosti prechodov v liečbe NMT [72]

V rámci bezpečnosti predložil DR údaje o NÚ z TRANSFORM-2 za celú 3+L skupinu pacientov.

DR predložil údaje za pacientov, ktorých výsledky boli vyhodnotené v analýzach, nie intention-to-treat (ITT). Do vydania hodnotenia NIHO v zákonnej lehote DR nedodal údaje za ITT.

Stanovisko NIHO k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené zdroje údajov **neakceptujeme**. V prípade relapsu a straty odpovede v ramene OAD preferujeme použiť rovnaké pravdepodobnosti ako v ramene s ESK na základe preferencií SÚKL a NICE (viac nižšie, časť 5.2.4). Prechodové pravdepodobnosti pre NMT neboli dostatočne jasne vysvetlené, podľa vzoru NICE používame dáta odvodené zo štúdie STAR*D.

Použitie dát SUSTAIN-1 pre pravdepodobnosti prechodov je spojené s neistotou, pretože pacienti v štúdií majú iné charakteristiky než predpokladá model. V modeli sú použité miery relapsu, straty odpovede, prechodu z odpovede do remisie a rekurencie. Aplikujú sa na pacientov v ramenách ESK+OAD, resp. aj v ramene OAD pri prechode z odpovede do remisie a pri rekurencii. V štúdií boli pozorovaní pacienti, ktorí užívali ESK+OAD a až v udržiavacej fáze boli

randomizovaní na ESK+OAD a PBO+OAD. Navyše boli do udržiavacej fázy zaradení len stabilní respondéri/remitéri (viac nižšie).

5.2.4. Pravdepodobnosti prechodov v liečbe 4+L MDD (lína s ESK)

DR v modeli s ESK v 4+L MDD použil pravdepodobnosti prechodov uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 19).

Tabuľka 19: Pravdepodobnosti prechodov pre 4+L MDD podľa DR

	Komparátor	Z MDE do remisie	Z MDE do odpovede	Z odpovede do remisie	Strata odpovede	Relaps	Recidíva (rekurencia)
Pravdep. prechodov	ESK+ OAD	■	■	■	■	■	■
	OAD	■	■	■	■	■	■
zdroj (štúdia/ skupina pacientov)	ESK+ OAD	TRANSFORM-2 / 4+L	TRANSFORM-2 / 4+L	■	SUSTAIN-1 / 4+L	SUSTAIN-1 / 4+L	■
	OAD	TRANSFORM-2 / 4+L	TRANSFORM-2 / 4+L	■	STAR*D	STAR*D	■

Zdroj: [3]

Stanovisko NIHO k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje neakceptujeme. Relaps a stratu odpovede sme pre zníženie neistoty upravili na konzervatívnejšie hodnoty. Pre relaps v oboch ramenách bola použitá hodnota ■ a pre stratu odpovede v oboch ramenách bola použitá hodnota ■. Zmeny navyšujú ICUR oproti základnému scenáru voči OAD o 19 494 eur / QALY (■). Podrobnosti o úpravách pravdepodobností relapsu/straty odpovede uvádzame nižšie.

Zároveň sú všetky prechodové pravdepodobnosti spojené s neistotou. V štúdiách bol výraznejší rozdiel medzi ITT a liečenou populáciou pacientov v ramene ESK, často z dôvodu NÚ, čo by malo mať relevantný dopad na prechodové pravdepodobnosti. Pre pôvodný model v 3+L MDD dodal DR pravdepodobnosti prechodov pre skupinu liečených pacientov, nie ITT. V ČR údaje o ITT pre štúdiu TRANSFORM-2 na žiadosť SÚKL DR doložil [21]. NIHO požiadal o doloženie ITT pre 4+L MDD, keďže z dodaných údajov pre 4+L MDD bolo zrejmé, že ide o skupinu liečených pacientov, nie ITT. Do vydania hodnotenia NIHO v zákonnej lehote DR požadované údaje nedodal. Zároveň, zotrvanie v stave MDE v modeli bolo príliš krátke (podľa štúdie TRANSFORM-2) oproti predpokladanej klinickej praxi, čo mohlo ovplyvniť pravdepodobnosti prechodov do odpovede a remisie [70].

Podrobnejšie vysvetlenie úprave pravdepodobností relapsu/straty odpovede:

- Údaje za rameno ESK pochádzajú zo štúdie SUSTAIN-1 udržiavacej fázy, kde boli sledovaní len stabilní remitéri/respondéri, čo mohlo podhodnotiť mieru relapsu (viac v časti 4.4.2). Zároveň pre podskupinu pacientov s ESK v 4+L MDD pravdepodobnosť relapsu/straty odpovede v modeli vychádza z údajov v štúdiu SUSTAIN-1. DR v odpovedi na výzvu č.3 nedodal údaje o počte týchto pacientov. Predpokladáme však, že ide o veľmi malú vzorku pacientov. V 4+L MDD sa v každom sledovanom ramene nachádzalo 19 – 25 pacientov (viac ako 2 predchádzajúce liečby, [3]) a DR v modeli udáva ■% relaps/ ■% stratu odpovede. ■. Takýto predpokladaný počet pacientov výrazne zvyšuje neistotu ohľadom relapsu v modeli, z ktorého sa odvodzuje celkový prínos ESK. Preto v tomto prípade v scenári NIHO používame údaj pre ESK+OAD z pôvodného modelu pre 3+L MDD. ■.
- Dáta za rameno PBO+OAD boli použité zo štúdie STAR*D. Ako uviedol NICE aj SÚKL, štúdia STAR*D sa dizajnom a populáciou značne odlišuje od SUSTAIN-1 (napr. rôzne definície pre relaps), čo zvyšuje neistotu v aplikovateľnosti týchto dát pre komparátor OAD. DR v pôvodnom modeli v SR pre 3+L použil údaje za rameno PBO+OAD zo SUSTAIN-1, čo však považujeme za nevhodné, keďže nešlo o pacientov, ktorí počas celej liečby užívali komparátor, ale pacientov, ktorí užívali ESK a náhodným výberom ukončili jeho užívanie. NICE [64, str. 118] aj SÚKL [21] pre zníženie neistoty navrhli ako konzervatívne riešenie použiť rovnakú mieru

relapsu/straty odpovede pre obe ramená. Opierali sa aj hodnotenie liečiva vortioxetín, ktorého DR použil tento postup v žiadosti o kategorizáciu (liečivo bolo na Slovensku kategorizované v roku 2015) [73]. NICE navrhol použiť mieru relapsu/straty odpovede v ramene ESK+OAD aj na rameno PBO+OAD.

- Súhlasíme s použitím rovnakej pravdepodobnosti prechodu pre obidve ramená. Uprednostňuje však pravdepodobnosť v ramene ESK+OAD upraviť tak, aby sa znížila neistota spojená so selekciou stabilných remitéro/respondéro. V štúdiu SUSTAIN-1 vstúpilo do optimalizačnej fázy 455 pacientov, ktorí boli stabilní respondéri. Do udržiavacej fázy potom pokračovalo 297 stabilných respondéro/remitéro. Podľa zverejnených údajov sa 134 pacientov nedostalo do udržiavacej fázy, lebo nespĺnili vylučovacie kritériá, vykázali nedostatočnú účinnosť liečby, resp. mali MADRS vyššie ako 22. Predpokladáme, že pacienti, ktorí sa nedostali ďalej do udržiavacej fázy, boli pravdepodobne tzv. „nestabilní respondéri“ a tvorili približne 35% respondéro v optimalizačnej fáze. U týchto pacientov je pravdepodobná vyššia miera relapsu ako u stabilných respondéro/remitéro. Keďže údaje o relapsoch týchto pacientov nie sú k dispozícii, predpokladáme pravdepodobnosť relapsu/straty odpovede ako u pacientov užívajúcich OAD zo STAR*D. Výsledná pravdepodobnosť relapsu je ■■■ a straty odpovede je ■■■. Odvodené sú z miery relapsov/straty odpovede u „nestabilných respondéro“ (zo štúdie STAR*D, ktoré pre 4+L model dodal DR pre komparátor OAD) a z miery relapsov/straty odpovede u stabilných respondéro/remitéro (v ramene ESK+OAD v udržiavacej fáze SUSTAIN-1 pre 3+L MDD), vážené podielom „nestabilných“ a stabilných respondéro v optimalizačnej fáze SUSTAIN-1. Prepočet je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 20).

Pravdepodobnosti prechodov sú však naďalej spojené s neistotou:

- Miery relapsu/straty odpovede v ramene môžu byť nadhodnotené vzhľadom na použitú definíciu relapsu/straty odpovede. V SUSTAIN-1 bolo použité kritérium MADRS > 22 pre vstup do MDE, hoci MADRS v MDE v baseline bol priemer 37 bodov. Pacienti s MADRS medzi týmito údajmi mohli byť predčasne zaradený do relapsu, čo znižuje prínos ESK. V tomto prípade ide o pozitívne riziko – ak by hodnoty neboli potenciálne nadhodnotené, výsledok by sa posunul v prospech ESK.

Tabuľka 20: Výpočet pravdepodobnosti relapsu/straty odpovede pre preferované nastavenie NIHO

Podiel stabilných a "nestabilných" respondéro v SUSTAIN-1		
skupina pacientov	N	%
všetci respondéri (všetci v optim. fáze)	455	100%
stabilní respondéri/remitéri (prešli do udržiav fázy)	297	65%
nestabilní respondéri/remitéri	158	35%
Výpočet prechodových pravdepodobností		
	stabilní respondéri/remitéri	Všetci respondéri = nestabilní resp.(relaps/strata odpovede v SUSTAIN-1 PBO+OAD)+ stabilní resp. (relaps/strata odpoved' v SUSTAIN-1 ESK+OAD), vážené podielmi v optim. fáze = (■■■*0,35) + (■■■*0,65) a (■■■*0,35) + (■■■*0,65)
Relaps		
ESK+OAD	■■■	■■■
PBO+OAD	■■■	■■■
Strata odpovede		
ESK+OAD	■■■	■■■
PBO+OAD	■■■	■■■

Zdroj: [3, 55]

5.2.5. Pravdepodobnosti prechodov v následnej liečbe a liečbe NTM

DR predložil model s následnou liečbou výlučne v podobe liečby NTM. Prechodové pravdepodobnosti použil z publikácie Edwards et al. (2013) [72], uvedené sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 21).

Stanovisko NIHO k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje neakceptujeme. V modeli je možné zvoliť 1 až 3 dodatočné následné liečby (subsequent treatments). V preferovanom nastavení v modeli NIHO sme zvolili 3 dodatočné následné liečby podľa nastavenia NICE, ktoré používalo 3 následné liečby + liečbu NTM aj pri hodnotení ESK v 4+L MDD. Zároveň sme upravili prechodové pravdepodobnosti 3 následných línií aj liečbu NTM podľa preferencie NICE. Súhrn pravdepodobností prechodov v modeli v SR a v hodnotení NICE je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 21). Zmeny navyšujú ICUR oproti základnému scenáru voči OAD o 16 649 eur / QALY ([REDACTED]). Detailnejšiu diskusiu k preferovaným nastaveniam uvádzame nižšie.

3 následné línie liečby

DR v modeli použil rovnaké pravdepodobnosti prechodov medzi stavmi ako v podaní v ČR (v ČR boli dodané len 2 následné línie liečby). Z popisu podania v ČR však nie je jasné, ako boli tieto prechody získané. DR síce opisuje spôsob výpočtu z dát STAR*D, výsledné údaje sa nám však z údajov v STAR*D týmto postupom nepodarilo replikovať. SÚKL následné línie nekomentoval [21]. DR vo FER v žiadosti v SR neuviedol žiadny komentár k 3 následným liečbam v modeli.

V žiadostiach v ČR aj v Anglicku DR uviedol vo všetkých následných líniách ako liečbu výlučne OAD. Napriek tomu je z klinickej praxe možné, že pacienti podstupujú aj inú liečbu, napr. kombináciou AD, augmentáciou alebo ECT. Rovnaké zloženie používa aj model v SR. Nezahrnutie ďalších možností liečby ďalej zvyšuje neistotu spojenú s nákladovou-efektívnosťou ESK.

V Anglicku uviedol DR v základnom modeli nižšie pravdepodobnosti prechodov do remisie a odpovede než v modeli v ČR alebo v SR, hoci mali tiež pochádzať z dát STAR*D. Prechody do remisie a odpovede sa medzi líniami vyvíjajú graduálne (napr. pravdepodobnosť remisie je cca 95% pravdepodobnosti remisie v predchádzajúcej línii). Medzi NICE a DR prebiehala opakovaná výmena navrhovaných úprav pravdepodobností prechodov. Pravdepodobnosť pre prechod z odpovede do remisie a rekurenciu NICE akceptoval ako rovnakú pre všetky línie. V Committee papers 3 & 4 sa NICE NICE nerozporoval prechody z MDE do remisie a odpovede, však ďalej diskutoval pravdepodobnosti relapsu a straty odpovede, ktoré považoval za nadhodnotené (výrazne stúpali kvôli úprave podľa údajov v STAR*D) [64, str. 157]. DR následne navrhol použitie stropu hodnôt 16,8% pre relaps a 23,1% pre stratu odpovede, čo NICE považoval za arbitrárne, ale nenavrhol alternatívu. NIHO pre nedostatok lepších zdrojov zvolil tieto posledné verzie pravdepodobností prechodov. Keďže pravdepodobnosti relapsu a straty odpovede počas následnej liečby sú v modeli v NICE vyššie ako v pôvodnom nastavení modelu v SR, samé o sebe posúvajú ICUR mierne v prospech ESK. Použitie údajov v poslednej verzii Committee papers NICE [66, str. 229] navyšuje ICUR oproti základnému scenáru voči OAD o 487 eur / QALY ([REDACTED]).

Liečba NTM

DR v modeli v SR použil rovnaké pravdepodobnosti prechodov ako v Anglicku aj v ČR. Všetky hodnoty pravdepodobností prechodov sú skokovo výrazne nižšie ako u ostatných línií. Rovnako ako NIHO, ani NICE nevedel replikovať tieto údaje a navrhol použiť prechody odvodené z predchádzajúcich následných línií, čo DR akceptoval. NIHO pre nedostatok lepších zdrojov zvolil aj pre liečbu NTM posledné údaje dostupné v materiáloch NICE. Použitie údajov v poslednej verzii Committee papers NICE [66, str. 229] navyšuje ICUR oproti základnému scenáru voči OAD o 16 266 eur / QALY ([REDACTED]).

V žiadostiach v SR, ČR aj v Anglicku DR použil pre NTM mix OAD. Napriek tomu je z klinickej praxe možné, že pacienti podstupujú aj inú liečbu, napr. kombináciou AD, augmentáciou AD inými liečivami alebo ECT. Ekonomický model obsahuje možnosť navoliť NTM ako kombináciu OAD, [REDACTED], jedinou možnosťou je však 100%-né zastúpenie OAD, k ostatným možnostiam nie sú k dispozícii vstupné údaje. Nezahrnutie ďalších možností liečby ďalej zvyšuje neistotu spojenú s nákladovou-efektívnosťou ESK.

Tabuľka 21: Pravdepodobnosti prechodov v následnej liečbe a BSC podľa NIHO

Následná liečba v podaní DR v SR							
	5L	6L		7L		NTM	
	Pravdepod prechodu	Pravdepod prechodu	% z predch. Línie	Pravdepod prechodu	% z predch. Línie	Pravdepod prechodu	% z predch. Línie
remisia						0,008	
odpoveď						0,004	
relaps						0,104	
strata odpovede						0,042	
odpoveď do remisie						0,028	
rekurencia						N/A	
Následná liečba podľa NICE final							
	5L	6L		7L		BSC	
	Pravdepod prechodu	Pravdepod prechodu	% z predch. Línie	Pravdepod prechodu	% z predch. Línie	Pravdepod prechodu	% z predch. Línie
remisia	0,121	0,115	95%	0,109	95%	0,103	94%
odpoveď	0,035	0,037	106%	0,038	103%	0,039	103%
relaps	0,168	0,168	100%	0,168	100%	0,168	100%
strata odpovede	0,231	0,231	100%	0,231	100%	0,231	100%
odpoveď do remisie	0,028	0,028	100%	0,028	100%	0,028	100%
rekurencia	0,029	0,029	100%	0,029	100%	N/A	N/A

Zdroj: [3,66]

5.2.6. Pravdepodobnosť ukončenia liečby

V základnom nastavení modelu počíta DR s ukončením liečby ESK z iných dôvodov ako z straty účinnosti. DR predpokladá, že prínos ESK pre pacienta sa po ukončení liečby nemení, znižujú sa však jeho náklady na liečbu. Pacient po ukončení liečby ďalej užíva OAD a zostáva v stave, v ktorom liečbu ESK ukončil, kým sa jeho stav nezmení podľa príslušných prechodových pravdepodobností.

Pre udržiavaciu fázu (continuation a maintenance fáza) predpokladá ukončenie liečby u 1,7% pacientov. Podľa DR bol tento údaj odvodený zo štúdie SUSTAIN-1 (extrapolovaný podiel pacientov v udržiavacej fáze, ktorí ukončili liečbu z iného dôvodu ako relapsu) [64].

Vo fáze zotavenia predpokladá DR riziko ukončenia liečby:

- 35,4% okamžite pri vstupe do stavu zotavenia
- 24,9% v každom ďalšom cykle v zotavení, čo má za následok ukončenie liečby u 99% pacientov do 2 rokov.

Údaje o ukončení liečby pri vstupe podľa DR vychádza z tvrdenia odborníkov, že pravdepodobnosť ukončenia liečby je vyššia u remitujúcich pacientov s dobrou prognózou a menším rizikom relapsu. Prognóza u pacientov s TRD sa zhoršuje s počtom predchádzajúcich epizód depresie. DR preto pre odhad podielu pacientov, ktorí ukončili liečbu okamžite, použil podiel pacientov v remisii zo štúdie SUSTAIN-1, ktorí mali menší počet predchádzajúcich epizód (1 -2 epizódy MDD, 35,4%).

Podiel 24,9% bol odvodený z cieľovej hodnoty 99%, čo zodpovedá ukončeniu liečby u takmer všetkých pacientov v zotavení do dvoch rokov. DR argumentuje okrem iného aj zahraničnými štandardami a odporúčaniami APA

(pokračovanie liečby po dobu 4 – 9 mesiacov, [19]) a NICE – trvanie liečby aspoň 6 mesiacov od remisie. DR uvádza, že podľa NICE pacienti s vysokým rizikom relapsu pokračujú na liečbe najmenej dva roky, v súčasných odporúčaniach sa však tento údaj neuvádza, s pacientom je potrebné prediskutovať jeho preferencie a možnosti liečby [74].

V ramene s OAD, resp. v následných liečbach/NTM sa s ukončením liečby nepočíta.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme. Ukončenie liečby z iných dôvodov ako je strata účinnosti zotáznil NICE aj SÚKL. Obe inštitúcie navrhli neakceptovať takéto predpoklady, keďže nie sú založené na dátach a dôkazy o dlhodobej účinnosti ESK chýbajú. V preferovanom nastavení modelu NIHO používame nastavenia podľa NICE [66, str. 202]: 0% pacientov ukončí liečbu okamžite pri vstupe do remisie a 70% zotavených pacientov ukončí liečbu do 2 rokov. Zmeny navyšujú ICUR oproti základnému scenáru voči OAD o █████ eur / QALY (██████████████████). Detailnejšiu diskusiu k preferovaným nastaveniam uvádzame nižšie.

NICE akceptoval mieru ukončenia liečby v pokračovacej fáze a udržiavacej fáze (1,7%), keďže bola odvodená z dát zo štúdie SUSTAIN-1.

NICE však neakceptoval predpoklady o ukončení liečby vo fáze zotavenia, lebo neboli založené na dátach. DR v Anglicku následne poskytol ďalší prieskum medzi odborníkmi, ktorí uviedli ešte vyšší podiel pacientov končiacich okamžite po vstupe do fázy zotavenia (cca 52%). NICE však zotázňoval argument, že účinnosť ESK po vysadení v zotavení trvá ďalej, a odvolával sa na štúdiu SUSTAIN-1, v ktorej pacienti po vysadení ESK v udržiavacej fáze mali vyššie riziko relapsu ako pacienti, ktorí ESK ďalej užívali. DR argumentoval tým, že aj pacienti končiaci liečbu v stave zotavenia majú rovnaké riziko rekurencie ako zotavení pacienti, ktorí ESK nevysadili. NICE ďalej neakceptoval pretrvávanie rovnakej kvality života (mieru užitočnosti) po vysadení liečby. DR následne pripravil scenáre s alternatívnymi podielmi pacientov ukončujúcich liečbu a tiež scenáre s vyprchaním prínosu (v angl. waning effect); údaje k waning effect sú v dokumentoch NICE začernené a NICE ich nezahrnul do preferovaného scenára. NICE v základnom preferovanom scenári v závere hodnotenia akceptoval nasledujúce podiely pacientov ukončujúcich liečbu v 4+L MDD:

- 1,7% pokračovacia a udržiavacia fáza
- 0% okamžite po vstupe do fázy zotavenia
- 70% pacientov zotavených pacientov ukončí liečbu do dvoch rokov

SÚKL v prvom konaní v hodnotení nákladovej-efektívnosti uviedol, že pretrvanie účinnosti ESK nebol DR preskúmateľne diskutovaný a DR tento nedostatok neodstránil ani v reakcii na 1. hodnotiacu správu. SÚKL považoval za vhodné konzervatívne nastavenie:

- Mieru vysadenia liečby v stave zotavenia nastaviť iba v súvislosti so stratou účinnosti terapie ESK (t.j. len podľa miery rekurencie), alebo
- Zohľadniť zmenu kvality života v súvislosti s vysadením liečby ESK, alebo
- Zohľadniť zmenu (zvýšenie) pravdepodobnosti rekurencie po vysadení liečby ESK

SÚKL v rozhodnutí uviedol, že najvhodnejšie nastavenie pre zabezpečenie akceptovateľnej miery neistoty týkajúcej sa doby liečby a kvality života po vysadení ESK je zastavenie liečby len z dôvodov straty účinnosti [21]. Preferovaný scenár NIHO je tak pre DR vo výsledku priaznivejší, než preferencia SÚKL.

5.2.7. Modelovanie všeobecnej mortality a nadmernej mortality

DR vo FER uvádza, že model počíta s nadmernou mortalitou z dôvodu zvýšeného rizika samovrážd v rôznych stavoch TRD. V samotnom modeli však hodnoty pre nadmernú mortalitu nie sú uvedené ani použité. Mieru všeobecnej úmrtnosti DR prevzal z úmrtnostných tabuliek Štatistického úradu SR za rok 2020.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie modelu akceptujeme. NICE v stanovisku neakceptoval úpravu modelu o nadmernú mortalitu kvôli neistote ohľadom vplyvu ESK na úmrtnosť.

5.2.8. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 22), v závislosti od stavu pacienta. Údaje pochádzajú zo štúdie TRANSFORM-2. Keďže zber bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L, hodnoty boli pretransformované na EQ-5D-3L (pozn.: v NICE 3L verzia dočasne ostáva preferovaným prístupom z metodických dôvodov). DR predpokladá rovnakú kvalitu života v zotavení ako v remisii.

Hodnoty a dĺžka trvania disutilít z dôvodu NÚ boli podľa údajov v hodnotení NICE [64, str. 592] prebrané z rôznych zdrojov pre rôzne NÚ, najmä zo Sullivan et al. (2006) a (2004) [75, 76]. Disutility boli pre účely modelu prevedené na dĺžku trvania 1 deň a aplikované na frekvenciu NÚ v štúdiu TRANSFORM-2. Disutility boli v modeli aplikované iba v prvom cykle liečby ESK (akútna fáza). DR v modeli použil dáta zo štúdie TRANSFORM-2 z celej populácie pacientov, dáta pre 4+L MDD nedodal.

DR do modelu nezahrnul zníženie kvality života v dôsledku starnutia pacientov.

Tabuľka 22: Kvalita života podľa zdravotného stavu podľa DR

Zdravotný stav	Užitočnosť	Zdroj
Depresívna epizóda (MDE)	0,417	TRANSFORM-2
Odpoveď	0,764	TRANSFORM-2
Remisia	0,866	TRANSFORM-2
Zotavenie	0,866	Predpoklad *

Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Do modelu sme zahrnuli zníženie kvality života v dôsledku starnutia pacientov podľa Ara a Brazier (2010). Zmeny navyšujú ICUR oproti základnému scenáru voči OAD o █████ eur / QALY (██████████). Údaje o kvalite života podľa stavov a modelovanie poklesu kvality života kvôli NÚ akceptujeme, ich použitie v modeli sú však spojené s neistotou. Detailnejšiu diskusiu uvádzame nižšie.

NICE uvádza, že nebol schopný validovať použité hodnoty užitočností v zdravotných stavoch a zotáznil voľbu DR nepoužiť užitočností namerané v štúdiu SUSTAIN-1 (0,842 pre remisiu/zotavenie podľa EQ-5D-5L). NICE s DR diskutoval rôzne veľkosti užitočností najmä pre stav MDE (0,54 v hodnotení liečiva vortioxetín, avšak nižšie hodnoty v iných zdrojoch). NICE akceptoval užitočností použité v pôvodnom modeli [64, str. 591].

Hoci NICE akceptoval výšku disutilít z NÚ [64, str. 592], ich použitie v modeli považujeme za nesprávne:

- DR pre výpočet celkovej disutility násobí dennú disutility frekvenciami NÚ zo štúdie TRANSFORM-2, avšak nepoužíva počet udalostí, ale podiel pacientov s daným NÚ za 4-týždňové obdobie. Pacienti však daný NÚ mohli zažiť niekoľkokrát v priebehu 4 týždňov. Je teda možné, že výpočet celkovej disutility je podhodnotený. Použitie dennej utility NIHO akceptuje, keďže prevažná väčšina NÚ v štúdiách odznela do 1 dňa.
- DR zároveň aplikuje disutilitu z NÚ iba na 1. cyklus v modeli. DR argumentuje, že NÚ odznie do 1 dňa od podania a predpokladá, že pacienti v ďalších cykloch NÚ dobre znášajú. DR ďalej uvádza, že náklady na NÚ sú v ďalších cykloch zahrnuté v nákladoch na monitoring po podaní (viac nižšie v časti 5.2.9). Disutility z NÚ však v ďalších cykloch zarátané nie sú. Vznik NÚ v neskorších štádiách liečby potvrdzujú aj výsledky dlhodobých štúdií SUSTAIN-1 a SUSTAIN-2 (viac v časti 4).

5.2.9. Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch. DR neaplikuje korekciu na polovicu cyklu v prvom cykle pre náklady na liečivo ESK a monitoring po jeho podaní.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. DR v akútnej fáze nepočítal s ukončením užívania ESK ani po zlepšení zdravotného stavu, preto považujeme voľbu neaplikovať korekciu na polovicu cyklu v prvom cykle pri nákladoch na liečivo ESK a monitoring za opodstatnenú.

Náklady na lieky - ESK

Náklady na ESK za 1 cyklus určil DR ako násobok jednotkovej ceny (JC) za aplikátor ESK vo výške požadovanej úhrady v žiadosti, počtu aplikátorov spotrebovaných za návštevu, počtu návštev za týždeň a počtu týždňov v cykle (4 týždne).

DR použil počet aplikátorov a návštev použitých pozorované v štúdiu TRANSFORM-2 a SUSTAIN-1, DR dodal aktualizované hodnoty pre skupiny s 3+ zlyhanými liečbami OAD (4+L).

Náklady sú v modeli aplikované na počet pacientov v jednotlivých stavoch a fázach.

Tabuľka 23: Priemerný počet návštev, aplikátorov a náklady na cyklus

Vstupné parametre	Indukčná fáza (TRANSFORM-2)		Udržiavacia fáza		Udržiavacia fáza (SUSTAIN-1)		Udržiavacia fáza pri zotavení (SUSTAIN-1)	
	(1.-4. týždeň)		(5.-8. týždeň)		(9 - 40. týždeň)		40+ týždeň	
Skupina pacientov	všetci	3+ zlyhané OAD	všetci	3+ zlyhané OAD	všetci	3+ zlyhané OAD	všetci	3+ zlyhané OAD
Priemerný počet návštev za týždeň	1,85	■	0,99	■	0,71	■	0,68	■
Priemerný počet aplikátorov lieku Spravato na 1 návštevu	2,53	■	2,61	■	2,61	■	2,57	■
Spolu počet aplikátorov za cyklus	18,72	■	10,34	■	7,41	■	6,94	■
Náklady na cyklus, eur	4 168	■	2 301	■	1649	■	1546	■

Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Súhlasíme však s NICE v tom, že presné dávkovanie v štúdiách nebolo objasnené (bola uvedená priemerná dávka v režime flexibilného dávkovania [64, str. 161]), čo prispieva k neistote o aplikovateľnosti týchto údajov pre klinickú prax.

Náklady na administráciu ESK a monitoring po podaní ESK

ESK si má podávať sám pacient pod priamym dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Liečebné sedenie pozostáva z nazálneho podania a času pozorovania po podaní. Podávanie aj pozorovanie po podaní sa má uskutočniť vo vhodne vybavenom zdravotníckom zariadení. Z dôvodu možnosti sedácie, disociácie a zvýšeného krvného tlaku musia byť pacienti monitorovaní zdravotníckym pracovníkom, kým nie sú považovaní za klinicky stabilných a pripravených opustiť zdravotnícke zariadenie.

DR určil náklady na monitoring ako násobok počtu návštev za cyklus podľa fáz liečby a JC za návštevu v psychiatrickej ambulancii. DR použil JC za návštevu z Databázy jednotkových zdravotných nákladov pre účely kategorizácie na Slovensku odporúčanej MZ SR, zverejnenej 18.1.2022 [77]. Náklady sú v modeli aplikované na počet pacientov v jednotlivých stavoch a fázach.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Náklady na lieky - OAD

Náklady na OAD DR určil ako vážený priemer nákladov na SSRI/SNRI OAD (escitalopram, citalopram, duloxetín, sertralín, venlafaxín, paroxetín, fluoxetín, fluvoxamín). DR použil jednotkové náklady na balenia OAD podľa 04/2022 kategorizačného zoznamu a podiely v spotrebe na základe z preskripčných údajov IZP z roku 2018 (podľa počtu pacientov). DR následne na základe dennej dávky podľa SPC určil celkové náklady na OAD za cyklus. Náklady na OAD sú rovnaké vo všetkých fázach liečby a v prípade liečby ESK sú pripočítané k nákladom na ESK. U pacientov, ktorí ukončili liečbu na ESK naďalej vznikajú náklady na OAD.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili, úprava však má zanedbateľný dopad na ICUR. Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 11/2022 [78]. Zistili sme vyššiu aktuálnu úhradu pri liečivách fluvoxamín a venlafaxín. Zároveň sme z publikovaných dát NCZI za rok 2021 použili podiely liečiv v spotrebe podľa počtu pacientov. Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s klinickou praxou. Aplikovanie nákladov na OAD na cykly v modeli akceptujeme.

Náklady na zdravotnú starostlivosť

DR pre určenie nákladov zdravotné stavy použil údaje z publikácie Provaník V., Kováčová M. (2020) [79]. Na prepočet nákladov pre rok 2022 použili JC z Databázy jednotkových zdravotných nákladov pre účely kategorizácie na Slovensku odporúčanej MZ SR [77], a priemernú cenu za hospitalizáciu na psychiatrickom oddelení spracoval na základe zmlúv s vybranými PZS zverejnených na webe Všeobecnej zdravotnej poisťovne [80].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. DR uviedol použité jednotkové náklady a spotrebu zdravotnej starostlivosti, neuviedol však presný prepočet na výsledné náklady za jednotlivé stavy. Použitím uvedených vstupov a vlastným prepočtom sa nám nepodarilo replikovať uvedené výsledné náklady, ktoré boli o niečo nižšie, než DR použil v modeli. Použitie nami prerátaných výsledkov v modeli malo minimálny dopad na ICUR, preto sme ponechali pôvodné údaje.

Náklady na nežiadúce účinky

DR pre určenie nákladov na nežiadúce účinky použil frekvencie NÚ v štúdiu TRANSFORM-2 a vynásobil ich JC za návštevu psychiatrickej ambulancie podľa Databázy jednotkových nákladov MZ SR [77]. DR v modeli aplikoval náklady len na prvý cyklus.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Údaje a ich použitie v modeli sú však spojené s miernou neistotou:

- DR pre frekvencie NÚ zo štúdie TRANSFORM-2 nepoužíva počet udalostí, ale podiel pacientov s daným NÚ za 4-týždňové obdobie. Pacienti však daný NÚ mohli zažiť niekoľkokrát v priebehu 4 týždňov. Je teda možné, že výška celkových nákladov na NÚ je podhodnotená. Použitie JC za návštevu psychiatrickej ambulancie akceptujeme.
- DR zároveň aplikuje náklady na NÚ iba na 1. cyklus v modeli. DR argumentuje, že NÚ odznie do 1 dňa od podania a predpokladá, že pacienti v ďalších cykloch NÚ dobre znášajú. DR ďalej uvádza, že náklady na NÚ sú v ďalších cykloch zahrnuté v nákladoch na monitoring po podaní. NICE tento argument akceptoval [64, str. 586].

Iné náklady

Model nepočíta s nákladmi na implementáciu liečby ESK+OAD.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

S predloženým nastavením sa nestotožňujeme, model však neupravujeme kvôli časovej náročnosti a otáznemu dopadu na ICUR.

Je pravdepodobné, že zavedenie liečby ESK+OAD vyvolá potrebu investícií do vybavenia a personálu. NICE identifikoval potrebu sesterského personálu, resp. úpravu priestorov, obstaranie vybavenia pre monitorovanie pacientov a tiež vybavenia pre uchovávanie liečiva ESK v predpísanom bezpečnostnom režime [64, str. 862].

DR v SR poskytol výstup kvalitatívneho prieskumu u 50 slovenských psychiatrov z roku 2019 (v roku 2020 bol celkový počet úväzkov psychiatrov 583 [81]). ■■■% odborníkov uviedlo obmedzenú kapacitu personálu pre monitoring pacientov. ■■■% psychiatrov uviedlo potrebu dozvedania sa v oblasti liečby ESK, podania a monitoringu. 34% psychiatrov uviedlo ochotu podávať ESK pri súčasných bariérach [3].

5.2.10. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý výsledok prepočítava cez makro. Pri zmene parametrov je prepočítanie bezproblémové. Niektoré hárky bolo možné odkryť len v zdrojovom kóde, išlo však o doplnujúce hárky analýzy senzitivity, ktoré neovplyvňovali hlavné výsledky.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model pre 4+L dodaný v odpovedi na výzvu č.2. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. ESK+OAD je v základnom scenári nákladovo efektívny voči komparátoru OAD s ICUR vo výške ■■■tisíc eur / 1 QALY.

Tabuľka 24: Výsledky základného scenára farmako-ekonomického modelu predloženého DR (diskontované)

Výsledok	ESK+OAD	OAD+PBO	Rozdiel ESK+OAD vs. OAD
Roky života (LY) spolu	■■■	■■■	■■■
- Z toho počas MDE	■■■	■■■	■■■
- V odpovedi	■■■	■■■	■■■
- V remisii	■■■	■■■	■■■
- Počas zotavenia	■■■	■■■	■■■
QALYs spolu	■■■	■■■	■■■
- Z toho počas MDE	■■■	■■■	■■■
- V odpovedi	■■■	■■■	■■■
- V remisii	■■■	■■■	■■■
- Počas zotavenia	■■■	■■■	■■■
- Výskyt NÚ	■■■	■■■	■■■
Náklady	■■■	■■■	■■■
Lieky	■■■	■■■	■■■
Podanie liekov	■■■	■■■	■■■
Náklady na manažment zdrav. starostlivosti	■■■	■■■	■■■
Nežiaduce účinky	■■■	■■■	■■■
ICUR €/QALY			■■■
Prahová hodnota - násobok*			■■■
Prahová hodnota v eur*			■■■

*doplnené NIHO, je to predpokladaná prahová hodnota pre rok 2023 vychádzajúca z HDP za rok 2021 a počtu obyvateľov v roku 2020. V čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota pre počet obyvateľov v roku 2021 ešte k dispozícii.

Zdroj: [3]

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Pravdepodobnosti relapsu/straty odpovede pre ESK+OAD boli kvôli malej vzorke v 4+L prevzaté z pôvodného modelu 3L a upravené o „nestabilných“ respondérov.
- Z dôvodu neistoty ohľadom miery relapsu/straty odpovede u komparátora OAD boli zvolené totožné hodnoty ako pre ESK+OAD.
- V modeli boli pridané tri následné liečby (subsequent treatments) + liečba NTM. Pravdepodobnosti prechodov boli zvolené podľa poslednej diskutovanej verzie v materiáloch NICE.
- Údaje o ukončení liečby boli zvolené podľa preferencií NICE.
- Údaje boli upravené o pokles kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku.
- Údaje o spotrebe a nákladoch na liečbu OAD boli upravené podľa novších dostupných zdrojov.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Kombinácia ESK+OAD dosahuje ICUR voči OAD na úrovni **87 909 eur / QALY**, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade. [REDACTED]

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie lieku Spravato (1 aplikátor v dávke 28 mg ESK) maximálne vo výške [REDACTED] eur, čo znamená zľavu [REDACTED]% oproti navrhovanej maximálnej oficiálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 222,64 eur za aplikátor (28 mg).

Tabuľka 25: Výsledky scenára farmako-ekonomického modelu podľa NIHO (diskontované)

Výsledok	ESK+AD	AD+PBO	Rozdiel ESK+AD vs. AD
Roky života (LY) spolu			
- Z toho počas MDE			
- V odpovedi			
- V remisii			
- Počas zotavenia			
QALYs spolu			
- Z toho počas MDE			
- V odpovedi			
- V remisii			
- Počas zotavenia			
- Výskyt NÚ			
Náklady			
Lieky			
Podanie liekov			
Náklady na manažment zdrav. starostlivosti			
Nežiaduce účinky			
ICUR €/QALY			
Prahová hodnota - násobok*			
Prahová hodnota v eur*			

Pozn.: *predpokladaná prahová hodnota pre rok 2023 vychádzajúca z HDP za rok 2021 a počtu obyvateľov v roku 2020. V čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota pre počet obyvateľov v roku 2021 ešte k dispozícii.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR [3]

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 26: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z oficiálnej úhrady v ZKL
Nízka až mierna	
Stredná	
Vysoká	

Odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■% z oficiálnej úhrady v ZKL (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti 5.3.3). V predložennom ekonomickom modeli aj po úpravách NIHO evidujeme viacero neistôt, ktoré môžu zásadne ovplyvniť výsledok nákladovej efektívnosti. Celkovú mieru neistoty považujeme za vysokú. Najzávažnejšou príčinou neistoty je chýbajúce porovnanie s inými potenciálne relevantnými komparátormi, ďalej v modeli zostávajú neistoty ohľadom pravdepodobností prechodov v línii s ESK aj v následných líniiach, pravdepodobností ukončenia liečby, dlhodobého účinku ESK alebo modelovania ochorenia MDD vzhľadom na jeho epizodický/chronický charakter. Hoci sa v modeli nachádzajú aj pozitívne rizika, máme za to, že celková miera neistoty zostáva vysoká. NICE aj SÚKL z dôvodov vysokej neistoty v analýze nákladovej efektívnosti vydali pre liečivo ESK negatívne odporúčanie [70, 57, 21].

Detailnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR nepredložil ekonomický model, ktorý by porovnával liečbu ESK+OAD voči iným potenciálne relevantným komparátorom, než OAD. Model taktiež použil vo všetkých následných líniách iba liečbu OAD. Vyhodnotenie nákladovej efektívnosti voči štandardnej liečbe tak bolo možné iba z časti.
- Štúdia SUSTAIN-1 nebola dizajnovaná za účelom identifikovania účinnosti ESK+OAD vs OAD pre potreby modelu (napr. relaps/strate odpovede všetkých respondérov alebo výsledky pacientov v komparatívnom ramene, ktorí užívali po celý čas OAD). Mieru relapsu a straty odpovede sme v modeli upravili na konzervatívnejšie hodnoty (rovnaké pre obe ramená ESK+OAD a OAD), sú tak spojené s pozitívnym rizikom.
- Prechodové pravdepodobnosti sú naďalej neisté pre následné línie, zvolili sme ich podľa posledných údajov v hodnotení NICE, ktorý ich však naďalej považoval za neisté.
- Zvolené pravdepodobnosti ukončenia liečby ESK a s nimi spojené pretrvávajúce prínosu nie sú podložené dátami. Použili sme ukončenie u 70% zotavených pacientov do 2 rokov podľa NICE, hoci SÚKL preferoval konzervatívnejší scenár bez ukončenia liečby z iných dôvodov ako straty účinnosti ESK.
- Zotrvanie v stave MDE v modeli bolo príliš krátke (4 týždne podľa štúdie TRANSFORM-2) oproti predpokladanej klinickej praxi, čo mohlo ovplyvniť pravdepodobnosti prechodov do odpovede a remisie.
- Miery relapsu/straty odpovede v ramene môžu byť nadhodnotené vzhľadom na použitú definíciu relapsu/straty odpovede. V SUSTAIN-1 bolo použité kritérium MADRS > 22 pre vstup do MDE, hoci MADRS v MDE v baseline bol priemer 37 bodov. Pacienti s MADRS medzi týmito údajmi mohli byť predčasne zaradení do relapsu, čo znižuje prínos ESK. V tomto prípade ide o pozitívne riziko – ak by hodnoty neboli potenciálne nadhodnotené, výsledok by sa posunul v prospech ESK.
- Model dostatočne nereflektuje priebeh ochorenia MDD a jeho epizodický charakter. NICE predpokladá, že počet ľudí v stave MDE je nadhodnotený. Model tiež neodráža chronický priebeh MDD u časti pacientov (podľa expertov NICE je 20% - 30% pacientov s TRD). Závažnosť depresie by mohla fluktuovať bez toho, aby sa jednalo o rôzne epizódy a teda počet pacientov prechádzajúcich do ďalšej línie liečby môže byť nadhodnotený. NICE uvádza, že dlhodobé dáta použité v modeli sú neisté a pravdepodobne zachytávajú heterogénne výsledky v heterogénnych populáciách pacientov. Z tohto dôvodu je neistý aj dlhodobý prínos ESK v celom 20-ročnom horizonte modelu. NICE uznal problematickosť modelovania priebehu ochorenia pre rôzne skupiny pacientov. Pre nedostatok dát o dlhodobých výsledkoch u pacientov s TRD odporúčal držiteľovi registrácie ďalší výskum.
- Kvalita života v zdravotných stavoch je neistá pre rôzne údaje v literatúre a tiež dostatočne nevysvetlený spôsob odvodenia použitých hodnôt.
- Modelovanie straty užitočnosti a nákladov spojených s nežiadúcimi účinkami je pravdepodobne metodicky nesprávne a dostatočne neodráža klinickú prax.
- Dávkovanie v štúdiách bolo netransparentné, DR uvádzaj iba priemerné počty návštev a aplikátorov za týždeň, čo môže ovplyvniť náklady na ESK, resp. vytvára neistotu ohľadom aplikovateľnosti v klinickej praxi.
- Mierna neistota je spojená s nákladmi na zdravotnú starostlivosť, ktorú sa nepodarilo replikovať na základe predložených údajov. Výpočty NIHO sa však výrazne nelíšia od použitých údajov v modeli, resp. ich úprava nemá výrazný vplyv na ICUR.
- DR v modeli nepočíta s nákladmi na implementáciu liečby ESK (investície do vybavenia a personálu).

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil aktualizovaný ekonomický model, v ktorom bola liečba ESK+OAD posunutá do 4+L MDD (po 3 a viac zlyhaných predošlých liečbach). Model porovnával ESK+OAD s komparátorom OAD. DR nepredložil ekonomický model, ktorý by porovnával liečbu ESK+OAD voči iným potenciálne relevantným komparátorom, ani na výzvu MZ.

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, viaceré z nich neadekvátne zvýhodňovali výsledok ESK+OAD voči komparátoru OAD.

Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie, vo viacerých prípadoch na základe expertízy anglického inštitútu NICE alebo českého SÚKL.

Kombinácia ESK+OAD preukázala klinický prínos voči štandardu liečby OAD (+■ QALY). Kategorizovanie lieku Spravato by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s TRD, ktorí sú na Slovensku liečení OAD.

ESK+OAD pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. ESK+OAD dosahuje ICUR voči OAD vo výške **87,9-tisíc eur / QALY**, pričom prahová hodnota je ■-tisíc eur. Aby bol liek Spravato nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 222,64 eur.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu chýbajúceho porovnania s inými komparátormi, než OAD. Ďalej v modeli zostávajú neistoty ohľadom pravdepodobností prechodov v línii s ESK aj v následných líniiach, pravdepodobností ukončenia liečby, dlhodobého účinku ESK alebo modelovanie ochorenia MDD vzhľadom na jeho epizodický/chronický charakter. Vzhľadom na túto neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■%, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■ eur.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Sumárnu úhradu z VZP za Spravato odhadujeme na ■■■ – ■■■ mil. eur v treť rok (24 – 36 mesiacov) od kategorizácie za predpokladu, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Užívanie lieku si vyžaduje náklady na administráciu a monitoring v ambulancii vo výške ■■■ – ■■■-tisíc eur v roku 2025. Čistý dopad na rozpočet v roku 2025 odhadujeme na ■■■ – ■■■ mil. eur.

Ak by s DR bola dohodnutá zľava, ktorú odporúča NIHO, sumárnu úhradu z VZP v treť rok od kategorizácie odhadujeme na ■■■ – ■■■ mil. eur a čistý dopad na rozpočet na ■■■ – ■■■ mil. eur.

Odhad dopadu na rozpočet je spojený s veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov pre danú indikáciu, vývoja dostupnosti zdravotnej starostlivosti, vývoja penetrácie lieku Spravato a tiež v chýbajúcom odhade nákladov na implementáciu liečbu ESK.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR [3]

DR predpokladal začiatok liečby pacientov od 11/2022, ročne pribudne medzi 400 – 480 nových pacientov. DR používa prepočet na 28-dňové cykly, do výpočtu vstupuje počet návštev a aplikátorov liečiva podľa štúdií TRANSFORM-2 a SUSTAIN-1 pre celú skupinu pacientov s TRD; udržanie sa na liečbe po dobu maximálne 2 rokov, miera ukončenia liečby z dôvodu chýbajúcej účinnosti liečby v druhom cykle (30%) podľa štúdií TRANSFORM-2 a SUSTAIN-1 a miera ukončenia liečby v každom ďalšom cykle (2% - predpoklad); jednotkové náklady podľa navrhovanej plnej úhrady v ZKL (244,64 eur) a jednotkové náklady na monitoring pacienta (úhrada za návštevu psychiatrickej ambulancie, 9,3 eur).

DR v dodaných podkladoch nevysvetlil spôsob, akým odvodil odhadované počty pacientov v každom roku. DR sme vyzvali (v rámci výzvy č.1), aby postup vysvetlil. DR v odpovedi na výzvu uviedol, že použil tieto predpoklady:

- 95% pacientov s MDD je liečených ambulantne. Na Slovensku je evidovaných 727 psychiatrov, z ktorých je 322 ambulantných (IQVIA, 2020).
- Iba časť lekárov má kapacitu a možnosti poskytovať liečbu ESK, z prieskumu s 50 slovenským psychiatrami vyplynulo, že 34% ambulancií je schopných poskytovať liečbu za súčasných podmienok.
- Podľa prieskumu Advisory board MDD/TRD realizovaného DR v roku 2019 odborníci predpokladajú počet pacientov v jednej ambulancii v jednom čase maximálne 10 (podľa vyššie spomínaného prieskumu max. 8 pacientov)
- Medziročný rast počtu pacientov je podmienený najmä postupným zvyšovaním počtu psychiatrov, ktorí budú indikovať liečbu ESK

DR predložil dopad na rozpočet iba pre pôvodnú indikáciu 3+L, kde použil predpoklady počtu aplikátorov a návštev za celú skupinu pacientov v štúdiách TRANSFORM-2 a SUSTAIN-1.

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 27: Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Rok	2022*	2023	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov začínajúcich liečbu	100	400	380	480	480	480
Počet pacientov pokračujúcich z minulého roku	0	69	300	412	470	513
	100	469	680	892	950	993
Počet podaní lieku Spravato	879	10 266	16 693	19 925	22 141	22 824
Počet balení lieku Spravato (t.j. počet aplikátorov)	2 234	26 532	43 297	51 664	57 442	59 220
Náklady na monitoring/ podanie lieku	8 148 €	95 166 €	154 744 €	184 705 €	205 247 €	211 578 €
Náklady za liek Spravato	497 378 €	5 907 084 €	9 639 644 €	11 502 473 €	12 788 887 €	13 184 741 €
Náklady spolu = dopad na rozpočet	505 526 €	6 002 250 €	9 794 388 €	11 687 178 €	12 994 134 €	13 396 319 €

Zdroj: [3]

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

Obdobie	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet podaní	9 078	15 786	19 622
Počet aplikátorov	23 411	40 943	50 874
Suma úhrad	5 212 225 €	9 115 550 €	11 326 587 €

Zdroj: [3]

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

V analýze dopadu na rozpočet podľa DR **neakceptujeme** predpoklady o počte pacientov, počte aplikátorov a návštev, o adherencii na liečbu a o ukončení liečby a upravili sme ich podľa nastavení NIHO. Nižšie je uvedené detailné vysvetlenie zvolených nastavení.

Neakceptujeme predpoklady o počte pacientov. Z uvedených predpokladov nebolo možné odvodiť výsledný počet pacientov použitý v dopade na rozpočet, DR neposkytol dostatok informácií ani v odpovedi na výzvu č.1. Z tohto dôvodu sme pripravili odhad počtu pacientov podľa podania DR v ČR z roku 2020 [21], kde je možné zo vstupných údajov vypočítať výsledné hodnoty v tabuľkách dopadu na rozpočet v príslušnom podaní. Pre prepočet na slovenskú populáciu sme použil niekoľko predpokladov, ktoré uvádzame v texte aj tiež v tabuľke nižšie (Tabuľka 29).

IHME uvádza prevalenciu veľkej depresívnej poruchy (MDD, diagnózy F32 a F33) v SR v počte 112 496 pacientov v roku 2019 (ďalej vo výpočtoch ako základ pre dolný interval) [5]. DR v žiadosti v SR uvádza prevalenciu MDD na úrovni 185 467 pacientov v roku 2018 (pacienti s diagnózami F32 a F33) podľa publikácie Babela (2019) (ďalej vo výpočtoch ako základ pre horný interval) [3, 4].

V ČR uvádza DR počet pacientov 50 856 s diagnózami F32.1, F32.2, F33.1, F33.2 (stredne ťažká až ťažká depresívna epizóda bez psychotických príznakov, bežná aj recidivujúca), ktorí užívali AD podľa Národného registra hradenej zdravotnej starostlivosti. IHME uvádza prevalenciu veľkej depresívnej poruchy (F32 a F33) v ČR 249 465 pacientov v roku 2019. Podiel pacientov s diagnózami F32.1, F32.2, F33.1, F33.2 z celkovej prevalence F32 a F33 predstavuje 20,4% [5].

Aplikovaním tohto podielu na prevalenciu v SR získame 22 933 pacientov až 37 809 pacientov s diagnózami F32.1, F32.2, F33.1, F33.2.

Keďže táto skupina pacientov zahŕňa všetky vekové skupiny (resp. podanie v ČR neuvádza inak), je potrebné získať počet pacientov vo veku 18 – 64 rokov. Použitý je podiel pacientov s veľkou depresívnou poruchou vo veku 18 – 64 rokov na celej skupine pre SR v databáze IHME, t.j. 69% [5], čo predstavuje 15 884 pacientov až 26 187 pacientov. Predpokladáme, že veková distribúcia v MDD a TRD nie je zásadne odlišná. Ďalej je potrebné odvodiť počet pacientov v línii 4+L. Podľa výsledkov publikácie Ondrušová, Pšenková (2014) uvedených v žiadosti DR bol podiel liečených pacientov v prvej línii 43,86%, v druhej línii 33,10%, v tretej línii 14,15%, v ostatných líniiach 6,11% a neliečených 2,78% pacientov [6]. Aplikovaním podielu 6,11% pre 4+L získame 971 pacientov až 1 600 pacientov pre rok 2019. Pre odhad počtu pacientov v roku 2023 a v nasledujúcich rokoch sme použili extrapoláciu nárastu spotreby antidepresív (Tabuľka 30). Vo výsledku je v roku 2023 vhodných na liečbu ESK podľa IO 1 069 až 1 763 pacientov (Tabuľka 29).

DR v ČR následne predpokladal, že prístup k liečbe bude mať 39% pacientov, ktorí sú momentálne liečení v 100 ambulanciách s najväčším počtom pacientov. Podiel pacientov s prístupom k liečbe v prvom roku odhadol na 25% s každoročným nárastom o 5 perc. bodov. Keďže DR v SR uvádza, že 34% psychiatrov v prieskume uviedlo schopnosť podávať ESK aj pri súčasných bariérach (nepripravenosť ambulancií, vybavenia, personálu), aplikovali sme rovnaké hodnoty pre podiel pacientov s prístupom k liečbe ako v ČR.

DR v ČR ďalej predpokladal čiastočnú penetráciu trhu na úrovni 30% v prvom roku s každoročným nárastom o 5 perc. bodov. Tento predpoklad DR v podaní nevysvetlil. Kvôli nedostatku času a chýbajúcim spoľahlivejším údajom sme použili rovnaké hodnoty pre penetráciu trhu aj v analýze dopadu na rozpočet v SR.

Počet nových pacientov v každom roku sme podľa vzoru podanie v ČR odvodili z celkového počtu pacientov ako násobok penetrácie trhu a počtu pacientov, ktorí zatiaľ neboli nasadení na liečbu. V prvom roku odhadujeme 80 až 132 pacientov nasadených na liečbu ESK (Tabuľka 31).

Výsledné odhady možno za účelom externej verifikácie porovnať s údajmi v rozhodnutí o schválení úhrady za liek Spravato v Škótsku s podobným počtom obyvateľov ako v SR. V Škótsku je liek určený pre pacientov v 3+L MDD vo všetkých vekových skupinách, neočistené o pacientov s psychotickými príznakmi. SMC uvádza 4 448 pacientov vhodných na liečbu v prvom roku a 4 497 v piatom roku. Z toho uvádza 165 pacientov liečených v prvom roku a 582 pacientov v štvrtom roku [82]. Podľa údajov v žiadosti DR z publikácie Ondrušová, Pšenková (2014) tvoria pacienti v 4+L 30% skupiny pacientov v 3+L [6]. Jednoduchý prepočet na 4+L vychádza na 1 341 – 1 356 pacientov vhodných na liečbu a 50 - 176 liečených pacientov liečených, čo sú hodnoty bližšie sa k odhadom NIHO.

Tabuľka 29: Výpočet odhadovaného počtu prevalentných pacientov v roku 2023 podľa NIHO

r.	krajina	hlavný údaj	veková skupina	línia	Prevalencia MDD podľa zdroja		výpočet	rok	zdroj
					IHME	Babeľa			
1	SR	počet obyv s veľkou depresiou (MDD)	všetky	všetky	112 496	185 467	uvedené v zdroji	2019	databáza IHME/ Babeľa
2	ČR	počet obyv s MDD	všetky	všetky	249 465	249 465	uvedené v zdroji	2019	IHME
3	SR	počet obyv s MDD	18 - 64	všetky	77 916	77 916	uvedené v zdroji	2019	IHME
4	SR	% obyv. s MDD 18- 64 rokov a všetkých s MDD	18 – 64	všetky	69%	69%	$r.4 = r.3 / r.1$	2019	n/a
5	ČR	počet pacientov s F32.1, F32.2, F33.1, F33.2	n/a (predpoklad - všetky)	všetky	50 856	50 856	uvedené v zdroji	2021	žiadosť DR v ČR (NRHZZS)
6	ČR	% pacientov s F32.1, F32.2, F33.1, F33.2 a všetkých pacientov MDD podľa IHME	n/a	všetky	20,4%	20,4%	$r.6 = r.5 / r.2$	2021/ 2019	n/a
7	SR	počet pacientov s F32.1, F32.2, F33.1, F33.2 podľa % v ČR ($r.1 * r.4$)	n/a (predpoklad - všetky)	všetky	22 933	37 809	$r.7 = r.5 * r.1$	2019	n/a
8	SR	počet pacientov s F32.1, F32.2, F33.1, F33.2	18 - 64	všetky	15 884	26 187	$r.8 = r.7 * r.4$	2019	n/a
9	SR	% pacientov v línii 4+L	všetky	4+L	6,11%	6,11%	uvedené v zdroji	n/a	(Ondrušová, 2014)

10	SR	počet pacientov s F32.1, F32.2, F331, F33.2,	18 - 64	4+L	971	1 600	$r.10 = r.9 * r.8$	2019	n/a
11	SR	nárast spotreby antidepressív 2019 - 2023	všetky	všetky	10%	10%	vlastné výpočty podľa zdrojových dát		štatistický výstup NCZI
12	SR	počet pacientov s F32.1, F32.2, F331, F33.2,	18 - 64 rokov	4+L	1 069	1 763	$r.12 = r.11 * r.10$	2023	

Zdroj: [3, 4, 5, 6, 21]

Tabuľka 30: Spotreba antidepressív - predikcia

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
počet balení v mil.	2,60	2,67	2,75	2,80	2,86	2,92	2,98	3,04	3,10
medziročný nárast	2,9%	2,9%	2,7%	2,1%	2,1%	2,0%	2,0%	2,0%	1,9%

Pozn.: predikcia podľa dát z rokov 2015 - 2021, použitý základný model prognózy v MS Excel

Zdroj: [83]

Tabuľka 31: Výpočet odhadovaného počtu nových pacientov liečených ESK podľa NIHO

Skupina pacientov	2023	2024	2025	2026	2027
Dolný interval prevalencie					
Pacienti vhodní na liečbu ESK	1 069	1 091	1 113	1 134	1 156
Podiel pacientov s prístupom k lekárovi	25%	30%	35%	40%	45%
Počet pacientov s prístupom k lekárovi	267	327	389	454	520
Podiel ESK na trhu	30%	35%	40%	45%	50%
Počet nových liečených pacientov	80	86	89	89	88
Horný interval prevalencie					
Pacienti vhodní na liečbu ESK	1 763	1 798	1 834	1 870	1 906
Podiel pacientov s prístupom k lekárovi	25%	30%	35%	40%	45%
Počet pacientov s prístupom k lekárovi	441	540	642	748	858
Podiel ESK na trhu	30%	35%	40%	45%	50%
Počet nových liečených pacientov	132	143	147	147	145

Zdroj: prepočty NIHO podľa údajov v tabuľke vyššie (Tabuľka 29)

Neakceptujeme predpoklady o počte aplikátorov a počte návštev. DR v odpovedi na výzvu č.2 aktualizoval priemerný počet návštev a aplikátorov pre 4+L, tieto údaje použil v analýze nákladovej efektívnosti, ale nie v analýze dopadu na rozpočet. Model BIA sme preto upravili na hodnoty pre 4+L v tabuľke v časti 5.2.9. Zároveň aj tieto údaje sú spojené s neistotou kvôli netransparentnosti presného dávkovania v štúdiách.

Neakceptujeme predpoklady o adherencii na liečbu (resp. o ukončovaní liečby) v jednotlivých cykloch. Namiesto nich sme použili vývoj počtu pacientov na liečbe ESK po cykloch z modelu analýzy nákladovej efektívnosti. Priemerný pokles v udržiavacej fáze je ■■■% pacientov za cyklus. Použili sme dáta o počte pacientov s korekciou na polovicu cyklu.

Neakceptujeme predpoklad o ukončení liečby do 2 rokov, liečba pretrváva ďalej podľa vývoja počtu pacientov v modeli nákladovej efektívnosti.

Akceptujeme predpoklady o výpočte nákladov na administráciu lieku a monitoring pacienta.

Ďalšie aspekty

- Vzhľadom na posun vo zverejnení hodnotenia NIHO a predpokladu DR v žiadosti sme začiatok modelovania dopadu na rozpočet nastavili na 1.3.2023, čo v čase dokončovania hodnotenia bol najbližší možný dátum vstupu lieku do ZKL.

- K neistote dopadu na rozpočet prispieva skutočnosť, že DR neuvádza náklady na implementáciu liečby liečivom ESK. Je pravdepodobné, že zavedenie liečby ESK+OAD vyvolá potrebu investícií do vybavenia a personálu. NICE identifikoval potrebu sesterského personálu, resp. úpravu priestorov, obstaranie vybavenia pre monitorovanie pacientov a tiež vybavenia pre uchovávanie liečiva ESK v predpísanom bezpečnostnom režime. DR v SR poskytol výstup kvalitatívneho prieskumu u 50 slovenských psychiatrov z roku 2019 (v roku 2020 bol celkový počet úväzkov psychiatrov 583 [81]). ■■■% odborníkov uviedlo obmedzenú kapacitu personálu pre monitoring pacientov. ■■■% psychiatrov uviedlo potrebu dozvedelania sa v oblasti liečby ESK, podania a monitoringu. 34% psychiatrov uviedlo ochotu podávať ESK pri súčasných bariérach, v prieskume však nebolo uvedené, či by aj títo lekári potrebovali do implementácie investovať. DR podľa odpovede na výzvu č. 1 počíta s postupným nárastom počtu lekárov poskytujúcich liečbu ESK, čo si pravdepodobne bude vyžadovať investície pre odstránenie bariér.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Sumárnu úhradu z VZP za Spravato v tretí rok (24 – 36 mesiacov) odhadujeme na ■■■ – ■■■ mil. eur za predpokladu, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Užívanie lieku si vyžaduje náklady na administráciu a monitoring v ambulancii vo výške ■■■ – ■■■ tisíc eur v roku 2025. Čistý dopad na rozpočet v roku 2025 pri nákladovo-efektívnej úhrade odhadujeme na ■■■ – ■■■ mil. eur.

Odhad je spojený s neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov pre danú indikáciu, vývoja dostupnosti psychiatrickej starostlivosti, vývoja penetrácie lieku Spravato a tiež chýbajúcim odhade nákladov na implementáciu liečbu ESK. Pri odporúčanej zľave NIHO odhadujeme úhradu v tretí rok na ■■■ – ■■■ mil. eur a čistý dopad na rozpočet ■■■ – ■■■ mil. eur. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 32: Výsledky dopadu na rozpočet podľa NIHO

	2023*	2024	2025	2026	2027
Dolná hranica prevalencie					
Počet pacientov začínajúcich liečbu	80	86	89	89	102
Počet pacientov z minulého roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov spolu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet podaní lieku Spravato	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet balení lieku Spravato (t.j. počet aplikátorov)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na monitoring/ podanie lieku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na liek Spravato pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na liek Spravato pri nákladovo efektívnej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Dopad na rozpočet pri nákladovo efektívnej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na liek Spravato pri úhrade odporúčanej NIHO	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Dopad na rozpočet pri úhrade odporúčanej NIHO	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Horná hranica prevalencie					
Počet pacientov začínajúcich liečbu	132	143	147	147	169
Počet pacientov z minulého roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov spolu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet podaní lieku Spravato	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Počet balení lieku Spravato (t.j. počet aplikátorov)	■	■	■	■	■
Náklady na monitoring/ podanie lieku	■	■	■	■	■
Náklady na liek Spravato pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na liek Spravato pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
Dopad na rozpočet pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na liek Spravato pri úhrade odporúčanej NIHO	■	■	■	■	■
Dopad na rozpočet pri úhrade odporúčanej NIHO	■	■	■	■	■

Pozn.: *od 1.3.2023

Zdroj: prepočty NIHO

Tabuľka 33: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

Obdobie	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
	Dolná hranica prevalencie		
Počet podaní lieku	■	■	■
Počet aplikátorov	■	■	■
Náklady na ESK podľa požadovanej úhrady	■	■	■
Náklady na ESK podľa nákladovo-efektívnej úhrady	■	■	■
Náklady na ESK pri úhrad odporúčanej NIHO	■	■	■
	Dolná hranica prevalencie		
Počet podaní lieku	■	■	■
Počet aplikátorov	■	■	■
Náklady na ESK podľa požadovanej úhrady	■	■	■
Náklady na ESK podľa nákladovo-efektívnej úhrady	■	■	■
Náklady na ESK pri úhrad odporúčanej NIHO	■	■	■

Zdroj: prepočty NIHO

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z pacientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adhérenca?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony/záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104) [3, 22]

Klinické dáta preukazujú prínos kombinácie ESK a OAD pre liečbu MDD v štvrtej a vyššej línii, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh.

V klinických štúdiách došlo u pacientov užívajúcich ESK k 3 úmrtiam, ktoré NICE nepovažoval za dostatočne vysvetlené (viac v časti 4.3). Podľa SPC je potrebné zvážiť liečbu ESK u drogovu závislých pacientov pre riziko rozvinutia závislosti aj na ESK. Viac informácií môžu v budúcnosti poskytnúť výsledky veľkej štúdie bezpečnosti SUSTAIN-3. Neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

ODOS uviedol, že liečivo môže prinášať nepriame benefity pre príbuzných, opatrovateľov alebo spoločnosť ako pre samotných pacientov. O zásadných ujmách nemá ODOS vedomosť. Ďalej uvádza očakávané benefity ako možnosť lepšieho zapojenia do života, rýchlejší nástup účinku a zníženie rizika hospitalizácie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník oslovený NIHO očakáva klinický prínos lieku v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti. Odborník uviedol, že implementácia hodnoteného liečiva prináša výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role, výzvy však nekonkretizoval.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie ESK ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

V porovnaní so štandardnou liečbou si liečba ESK vyžaduje častejšie dochádzanie pacienta do ambulancie a trávenie času administráciou a monitoringom. Tento aspekt môže znevýhodňovať pacientov, ktorí by mali problémy s dochádzaním na liečbu kvôli vzdialenosti alebo mobilite. Ďalej môže znevýhodňovať pracujúcich pacientov kvôli viac vymeškanému času v zamestnaní v porovnaní so štandardnou liečbou.

ODOS uviedol, že nemá vedomosť o faktoroch, ktoré by mohli zabrániť pacientom získať prístup k hodnotenému liečivu.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023) [3, 22]

ESK si má podávať sám pacient pod priamym dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Podávanie aj pozorovanie po podaní sa má uskutočniť vo vhodne vybavenom zdravotníckom zariadení. Pred podaním sa má vyhodnotiť krvný tlak. Ak je východiskový krvný tlak zvýšený, je nutné zvážiť riziká krátkodobého zvýšenia krvného tlaku a prínos liečby ESK. U pacientov s klinicky významnými alebo nestabilnými kardiovaskulárnymi alebo respiračnými ochoreniami sa má ESK podávať v prostredí, kde je k dispozícii vhodné vybavenie na resuscitáciu a zdravotnícki pracovníci vyškolení v oblasti kardiopulmonálnej resuscitácie. Po podaní ESK sa má krvný tlak znova vyhodnotiť približne po 40 minútach a následne podľa klinického posúdenia. Z dôvodu možnosti sedácie, disociácie a zvýšeného krvného tlaku musia byť pacienti monitorovaní zdravotníckym pracovníkom, kým nie sú považovaní za klinicky stabilných a pripravených opustiť zdravotnícke zariadenie.

V NICE zhodnotení sa uvádza, že liečivo má podliehať zákonnej kontrole (napr. obmedzení pri skladovaní, dodávaní produktu priamo na miesto starostlivosti), čo má znížiť riziko zneužitia liečiva [64]. V SPC liečiva sa však uvádza, že liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie [22]. DR v podaniach v ČR ani v SR taktiež neuvádza obmedzenia pri skladovaní a dodávkach liečiva, napriek tomu nie je jasné, či takáto zákonná povinnosť v SR v prípade v prípade kategorizácie liečiva nevyvstane.

Je pravdepodobné, že zavedenie liečby ESK+OAD vyvolá potrebu investícií do vybavenia a personálu. NICE identifikoval potrebu sesterského personálu, resp. úpravu priestorov, obstaranie vybavenia, aj pre prípadný špeciálny režim uskladnenia alebo dodávania priamo poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti. DR v SR poskytol výstup kvalitatívneho prieskumu u 50 slovenských psychiatrov z roku 2019 (v roku 2020 bol celkový počet úväzkov psychiatrov 583 [81]). ■% odborníkov uviedlo obmedzenú kapacitu personálu pre monitoring pacientov. ■% psychiatrov uviedlo potrebu dozvedelania sa v oblasti liečby ESK, podania a monitoringu. 34% psychiatrov uviedlo ochotu podávať ESK pri súčasných bariérach, v prieskume však nebolo uvedené, či by aj títo lekári potrebovali do implementácie investovať. DR podľa odpovede na výzvu č. 1 počíta s postupným nárastom počtu lekárov poskytujúcich liečbu ESK, čo si pravdepodobne bude vyžadovať investície pre odstránenie bariér. Psychiatri na Slovensku sú zároveň preťažení a už dnes vykazujú čakacie doby na vyšetrenie v priemere 7 týždňov [84]. Ak bude časť z nich venovať kapacity pre administráciu a monitoring pacientov na ESK, čakacie doby sa môžu potenciálne predĺžiť.

V porovnaní so štandardom liečby ide o potenciálne výraznú a zatiaľ nevyčíslenú organizačnú záťaž na systém zdravotnej starostlivosti. Väčšina typov štandardnej zdravotnej starostlivosti v liečbe TRD vyžaduje perorálne užívanie liečiv v domácom prostredí a menej návštev psychiatria, resp. ECT/rTMS si vyžaduje opakovanú aplikáciu v zdravotníckom zariadení v priemere po dobu 6 týždňov [85].

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009) [3, 22]

Podľa návrhu IO a SPC môže liek predpísať psychiater v ambulantnom prostredí. Účinnosť liečby sa prehodnotí po uplynutí indukčnej fázy (4 týždne od začatia liečby) a následne každé 3 mesiace počas udržiavacej fázy. Kritérium odpovede na liečbu podľa navrhovaného IO je hodnotenie na škále CGI-S a to dosiahnutie CGI-S skóre ≤ 3 body alebo zlepšenie o minimálne 2 body na CGI-S. V prípade, že k uvedenej odpovedi nedôjde, liečba prestáva byť hradenou liečbou. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

ODOS uvádza, že pacienti očakávajú lepšie a kvalitnejšie zaradenie do pracovného, rodinného aj spoločenského života. Podľa ODOS pri riadne nastavených pravidlách a postupoch zásadné nevýhody toho času nie sú zrejmé. Pacienti oslovení organizáciou ODOS nemali skúsenosti s liečbou ESK.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

V porovnaní so štandardnou liečbou si liečba ESK vyžaduje častejšie dochádzanie pacienta do ambulancie a trávenie času zložitejšou administráciou a monitoringom. Tento aspekt môže znevýhodňovať pacientov, ktorí by mali problémy s dochádzaním na liečbu kvôli vzdialenosti alebo mobilite. Ďalej môže znevýhodňovať pracujúcich pacientov kvôli vymeškanému času v zamestnaní.

ODOS uvádza, že znevýhodnení sú pacienti, ktorí v súčasnosti majú obmedzený prístup k biologickým metódam v zmysle rTMS, chýbajú psychiatrické stacionáre a tiež komunitné zázemie psychiatrie v zmysle peer konzultantov, prostredníctvom ktorých je napr. možnosť nižšieho rizika hospitalizácie pacienta. Tiež chýbajú možnosti liečby pacientov s rezistentnou depresiou a ich zaradenie do života.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Liečba ESK môže znevýhodňovať pracujúcich pacientov kvôli vymeškanému času v zamestnaní. Častejšie a dlhšie návštevy psychiatra môžu zvyšovať obavy spojené so stigmatizáciou psychiatrickej starostlivosti [64, str. 433]. Podľa SPC je odporúčané v deň podania ESK po podaní nešoférovať, čo môže ďalej ovplyvniť prístupnosť a mobilitu pacienta [22].

ODOS uviedol, že nie je známy bezprostredný vplyv na schopnosť pacienta pracovať. Uvádza tiež pozitívny vplyv ESK na aktivity denného života, ako možnosť lepšieho zapojenia do života pacientov s TRD a chronickou depresiou.

7.3.4. Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Podľa ODOS je potrebné pacientom komunikovať konkrétne výhody oproti iným preparátom, dĺžku liečby, obmedzenia. Prínosom liečby ESK má byť aj skutočnosť, že častejšie návštevy lekára kvôli administrácii ESK a následnom pozorovaní umožní vytvorenie bližšieho terapeutického vzťahu.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005) [22]

Pri administrácii ESK sa u pacientov s klinicky významnými alebo nestabilnými kardiovaskulárnymi alebo respiračnými ochoreniami vyžadujú ďalšie opatrenia.

Kontraindikovaní sú pacienti, pre ktorých zvýšenie krvného tlaku alebo intrakraniálneho tlaku predstavuje vážne riziko, pacienti s aneurizmatickým vaskulárnym ochorením (vrátane intrakraniálnej, hrudnej alebo brušnej aorty alebo periférnych arteriálnych ciev), pacienti s anamnézou intracerebrálneho krvácania a pacienti s nedávnou (do 6 týždňov) kardiovaskulárnou príhodou vrátane infarktu myokardu (MI).

Ďalej je podľa SPC zvýšiť opatrnosť pri užívaní u pacientov s prítomnosťou alebo anamnézou psychózy, mánie alebo bipolárnej poruchy, hypertyreózy (ktorá nebola dostatočne liečená, poranení mozgu v anamnéze, hypertenznou encefalopatiou, intratekálnou terapiou s ventrikulárnymi shuntmi alebo akýmkoľvek iným ochorením spojeným so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

U starších pacientov liečených Spravatom môže byť väčšie riziko pádu, a preto majú byť títo pacienti starostlivo sledovaní. Z dôvodu predpokladaného zvýšenia expozície a nedostatku klinických skúseností sa Spravato neodporúča u pacientov s poruchou funkcie pečene triedy C podľa Childa-Pugha (ťažká). Pri chronickom užívaní ketamínu bola hlásená hepatotoxicita, preto nie je možné vylúčiť možnosť takéhoto účinku v dôsledku dlhodobého používania Spravata. Pri užívaní Spravata boli hlásené príznaky ochorenia močových ciest a močového mechúra. Spravato sa neodporúča počas gravidity a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Podľa ODOS sú známe kontraindikácie ESK, takže riziko poškodenia zdravia by nemalo byť vyššie ako pri iných liečivách.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovaní zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácií o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1-4 a 7): MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC.

Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5-6): Daniel Kozák, M.Sc.

Autor: Lucia Grajcarová, M.Sc.

Podpora

Interná kontrola: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC., Daniel Kozák, M.Sc.

Klinickí odborníci: Odborník: [REDACTED]

Pacientske organizácie: OZ Otvorme dvere, otvorme srdcia: [REDACTED]

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Grajcarová L., Kozák D., Staňák M.; Liečivo esketamín (Spravato) v kombinácii s SSRI alebo SNRI na liečbu dospelých pacientov s depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu, ktorí počas súčasnej stredne ťažkej až ťažkej depresívnej epizódy neodpovedali na najmenej dve rôzne liečby antidepresívami; Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 10; 2022; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori a recenzenti, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-InteresTRANSFORM-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] Mayo Clinic; Depression (major depressive disorder); 2022; <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/symptoms-causes/syc-20356007>.
- [2] Sharman Moser, S., Chodick, G., Gelerstein, S. et al. Epidemiology of treatment resistant depression among major depressive disorder patients in Israel. *BMC Psychiatry* 22, 541; 2022; <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-022-04184-8>.
- [3] DR (Janssen); Žiadosť o kategorizáciu lieku Spravato; 2022; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25295>.
- [4] Babela R. Predstavenie výsledkov analytickej štúdie: Koľko nás stojí komplexná starostlivosť o pacientov s depresívnymi poruchami na Slovensku? 2019. Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety/Národný onkologický inštitút.
- [5] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); Global Burden of Disease Results Tool; 2022; <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
- [6] Ondrušová M., Pšenková M.; Cost of health-care resource uses in patients with depression in Slovakia. Results from cross-sectional study and cross-sectional survey. Bratislava; 2014; www.pharmin.sk/sk/analyticke-publikacie-nakladove-studie-depresia/.
- [7] American Psychological Association; Overcoming depression: How psychologists help with depressive disorders; 2016; <https://www.apa.org/topics/depression/overcoming>.
- [8] Mayo Clinic; Male depression: Understanding the issues; 2019; <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/in-depth/male-depression/art-20046216>.
- [9] Healthline; How Long Does Depression Last?; 2018; <https://www.healthline.com/health/how-long-does-depression-last>.
- [10] Whiteford HA, Harris MG, McKeon G, Baxter A, Pennell C, Barendregt JJ, Wang J. Estimating remission from untreated major depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.*;43(8):1569-85; 2013; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22883473/>.
- [11] World Health Organisation; Depression; 2012; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- [12] Ministerstvo zdravotníctva SR; Depresívna epizóda; Štandardy psychiatria; 2020; <https://www.standardnepostupy.sk/standardy-psychiatria/>.
- [13] Uptodate; Unipolar treatment resistant depression in adults: Epidemiology, risk factors, assessment, and prognosis; 2020; https://www.uptodate.com/contents/unipolar-treatment-resistant-depression-in-adults-epidemiology-risk-factors-assessment-and-prognosis?search=treatment%20resistant%20depression&source=search_result&selectedTitle=3~107&usage_type=default&display_rank=3#H6.
- [14] Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference*; 6:369-88; 2012; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3363299/>
- [15] Fife D, Reys J, Cepeda MS, Stang P, Blacketer M, Singh J. Treatment resistant depression incidence estimates from studies of health insurance databases depend strongly on the details of the operating definition. *Heliyon*;4(7):e00707; 2018; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6076365/>.

- [16] Zhdanova M, Pilon D, Ghelerter I, et al. The prevalence and national burden of treatment-resistant depression and major depressive disorder in the United States. *J Clin Psychiatry*;82(2):20m13699; 2021; <https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/prevalence-national-burden-treatment-resistant-depression-major-depressive-disorder-in-us/>.
- [17] WHO; ICD-10 Version: 2019; <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F32>.
- [18] Bareš, M., Novák, T., Hejzlar, M., Renka, J., & Höschl, C.; Rezistentní deprese II: základní principy a strategie léčba. *Psychiatrie*, 21, 18-26; 2017; http://www.hoschl.cz/files/5727_cz_Bares_resistance%202_2017.pdf.
- [19] American Psychiatric Association; Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (3rd); 2009; https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf.
- [20] American Psychological Association; Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts. Washington, DC; 2019; <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>.
- [21] SÚKL; Správne konanie o lieku Spravato, 2020; <https://www.SÚKL.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SÚKLS194201%2F2020>.
- [22] EMA; Spravato; Summary of Product Characteristics; 2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_en.pdf.
- [23] ŠÚKL; Escitalopram Teva, Súhrn charakteristických vlastností lieku; 2018; https://www.SÚKL.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=68665.
- [24] ŠÚKL; Citalec, Súhrn charakteristických vlastností lieku; 2019; https://www.SÚKL.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=36130.
- [25] ŠÚKL; Setralin Actavis, Súhrn charakteristických vlastností lieku; 2019; https://www.SÚKL.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=95232.
- [26] SÚKL; Paroxetin-ratiopharm; SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU; 2011; <https://www.SÚKL.cz/download/spc/SPC21776.pdf>.
- [27] ŠÚKL; Fevarin, Súhrn charakteristických vlastností lieku; 2019; https://www.SÚKL.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=26443.
- [28] ŠÚKL; Fluoxetine Vitabalans; 2022; Súhrn charakteristických vlastností lieku; 2019; https://www.SÚKL.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=08202.
- [29] ŠÚKL; Alventa; 2018; https://www.SÚKL.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=38631.
- [30] EMA; Duloxetine; Summary of Product Characteristics; 2021; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/duloxetine-mylan-epar-product-information_sk.pdf.
- [31] Mayclinic; Antidepressants; Tricyclic antidepressants and tetracyclic antidepressants; 2022; <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/in-depth/antidepressants/art-20046983>.
- [32] Shin JJ, Saadabadi A.; Trazodone; In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470560/>.
- [33] Huecker MR, Smiley A, Saadabadi A.; Bupropion; In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470212/>.
- [34] Jilani TN, Gibbons JR, Faizy RM, et al.; Mirtazapine; In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519059/>.

- [35] Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs*;15(3):231-59.; 2001; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11463130/>.
- [36] D'Agostino A, English CD, Rey JA.; Vortioxetine (brintellix): a new serotonergic antidepressant. *P T.*; 40(1):36-40; 2015; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296590/>.
- [37] Maan JS, Ershadi M, Khan I, et al.; Quetiapine; In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459145/>.
- [38] Chokhawala K, Lee S, Saadabadi A.; Lithium; In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519062/>.
- [39] MayoClinic; Psychotherapy; 2016; <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/psychotherapy/about/pac-20384616>.
- [40] MayoClinic; Cognitive Behavioural Therapy; 2019; <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/cognitive-behavioral-therapy/about/pac-20384610>.
- [41] MayoClinic; Electroconvulsive Therapy (ECT); 2018; <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/electroconvulsive-therapy/about/pac-20393894>.
- [42] MayoClinic; Vagus nerve stimulation; 2020; <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/vagus-nerve-stimulation/about/pac-20384565>.
- [43] MayoClinic; Seasonal affective disorder treatment: Choosing a light box; 2022; <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/seasonal-affective-disorder/in-depth/seasonal-affective-disorder-treatment/art-20048298>.
- [44] EMA; Spravato; EPAR; 2022; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato>.
- [45] DR (Janssen); Žiadosť o kategorizáciu lieku Spravato; 2020; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/19305>.
- [46] INAMI; Médicaments remboursables; 2022; <https://webapps.riziv-inami.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/fr/Public/ProductSearch>.
- [47] Slovenská Psychiatrická Spoločnosť; Stanovisko hlavného odborníka MZ SR pre psychiatriu a Výboru SPs SLS k manažmentu depresívnej poruchy rezistentnej na liečbu; 2022; <https://bit.ly/3EXEAND>.
- [48] NICE; Esketamine for treatment-resistant depression [ID1414]. In development [GID-TA10371. Expected publication date: 14 December 2022; 2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10371/documents>.
- [49] ZIN; Pakketadvies sluisgeneesmiddel esketamine neusspray (Spravato®) bij de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressie; 2021; <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/09/30/pakketadvies-esketamine-neusspray-spravato>.
- [50] Duru, G., & Fantino, B.; The clinical relevance of changes in the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. *Current medical research and opinion*, 24(5), 1329-1335.; 2008; https://www.researchgate.net/publication/5474348_The_clinical_relevance_of_changes_in_the_Montgomery-Asberg_Depression_Rating_Scale_using_the_minimum_clinically_important_difference_approach.
- [51] CADTH; Clinical Review Report. ESKETAMINE HYDROCHLORIDE (SPRAVATO). (Janssen Inc.). Indication: Major Depressive Disorder in Adults; 2021; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0621-spravato-clinical-review-report.pdf>.
- [52] Clinicaltrials.gov; A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression (TRANSFORM-1); 2020; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02417064>.

- [53] Clinicaltrials.gov; A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression (TRANSFORM-2); 2020; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02418585>.
- [54] Clinicaltrials.gov; A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Elderly Participants With Treatment-resistant Depression (TRANSFORM-3); 2021; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422186>.
- [55] Clinicaltrials.gov; A Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Adult Participants With Treatment-resistant Depression (SUSTAIN-1); 2020; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02493868>.
- [56] Clinicaltrials.gov; A Long-term Safety Study of Esketamine Nasal Spray in Treatment-resistant Depression (SUSTAIN-3); 2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02782104>.
- [57] SÚKL; Správne konanie o lieku Spravato, 2022; <https://www.SÚKL.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SÚKLS74677%2F2022>.
- [58] Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, ... Singh JB; Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1); Int J Neuropsychopharmacol.; 2019; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31290965/>.
- [59] Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, ... Singh JB. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. Am J Psychiatry. 2019 Jun 1;176(6):428-438; Epub 2019 May 21. Erratum in: Am J Psychiatry.; 2019; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109201/>.
- [60] Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, ... Singh JB.; Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. Am J Geriatr Psychiatry; 2020; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734084/>.
- [61] Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, ... Singh JB. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry.; 2019; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166571/>.
- [62] Clinicaltrials.gov; A Long-term, Safety and Efficacy Study of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression (SUSTAIN-2); 2020; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02497287>.
- [63] Wajs E, Aluisio L, Holder R, ... Singh JB. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). J Clin Psychiatry.; 2020; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316080/>.
- [64] NICE; Single Technology Appraisal Esketamine for treatment-resistant depression [ID1414]; Committee Papers; 2020; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10371/documents/committee-papers>.
- [65] Clinicaltrials.gov; A Long-term Comparison of Esketamine Nasal Spray Versus Quetiapine Extended Release, Both in Combination With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, in Participants With Treatment Resistant Major Depressive Disorder (ESCAPE-TRD); 2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338321?term=esketamine&cond=treatment+resistant+depression&draw=2>
- [66] NICE; Esketamine for treatment-resistant depression [ID1414]; Committee Papers 3 & 4; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10371/documents/committee-papers-3>.
- [67] IQWiG; [A21-24] Esketamine (depression) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V; 2021; <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-24.html>.

- [68] Clinicaltrials.gov; A Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression; 2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03434041>.
- [69] Clinicaltrials.gov; Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D); 2009; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00021528>.
- [70] NICE; Esketamine nasal spray for treatment-resistant Depression; Final appraisal document; 2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10371/documents/final-appraisal-determination-document>.
- [71] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, ...Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry; 2006; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17074942/>.
- [72] Edwards SJ, Hamilton V, Nherera L, Trevor N. Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess.; 2013; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24284258/>.
- [73] H. LUNDBECK A/S; Žiadosť o kategorizáciu lieku Brintellix; 2015; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/5791>.
- [74] NICE; Depression in adults: treatment and management; NICE guideline [NG222]; 2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222/chapter/Recommendations>.
- [75] Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. Med Decis Making. 2006;26(4):410-20.
- [76] Sullivan PW, Valuck R, et al. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. CNS Drugs. 2004;18(13):911-32.
- [77] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov; 2022; <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>.
- [78] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.12.2022 – 31.12.2022; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202212>.
- [79] Provazník V, Kováčová M.; Vybrané aspekty zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s depresiou rezistentnou na liečbu. Farmakoekonomika a lieková politika, roč. 16, č. 1, s. 4 - 8.; 2020; <https://www.inovahealth.eu/resources/FE%20012020%20str%204-8.pdf>
- [80] VŠZP; Zverejňovanie zmlúv s poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti (PZS); <https://www.vszp.sk/transparentne/zmluvy/zverejnovanie-zmluv-poskytovatelmi-zdravotnej-starostlivosti-pzs/>.
- [81] NCZI; Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky; 2022; https://www.nczisk.sk/Documents/rocenky/2020/Zdravotnicka_rocenka_Slovenskej_republiky_2020.pdf.
- [82] SMC; esketamine 28mg nasal spray, solution (Spravato®); 2020; <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5353/esketamine-spravato-final-august-2020docx-for-website.pdf>.
- [83] NCZI; Spotreba humánnych liekov a zdravotníckych pomôcok v Slovenskej republike; 2021; https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Spotreba_humannych_liekov_zdravotnickych_pomocok_dietetickych_potravin_SR/Pages/default.aspx.
- [84] Grajcarová, L.; Duševné zdravie a verejné financie; Útvar hodnoty za peniaze; MF SR; 2020; https://www.mfsr.sk/files/archiv/9/Dusevne_zdravie_verejne_financie_UHP.pdf.
- [85] NICE; The use of electroconvulsive therapy; 2010; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta59/resources/the-use-of-electroconvulsive-therapy-pdf-371522989>.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka

Liečivo esketamín (liek Spravato) v kombinácii s antidepresívami typu SSRI alebo SNRI na liečbu veľkej depresie rezistentnej na liečbu (TRD)

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu, prosím, nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	Psychofarmakologická sekcia SPsS SLS
Pracovná pozícia	[REDACTED]
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	

<ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Najvýhodnejší pomer účinnosti a bezpečnosti liečby 2. Viac ako 50% zlepšenie na zodpovedajúcej stupnici hodnoteného príznaku/ov 3. áno
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 5-12% 2. Pacienti s rezistentnou formou depresie, pri ktorej prevažuje hypoenergia, hypomotivácia, celkovo znížené fungovanie
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	-
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (ďalšie línie liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Na základe platných diagnostických kritérií 2. 3. áno 4. stabilizačná, profylaktická liečba a následne psychorehabilitačná liečba
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	Psychiater, ide o komplexnú starostlivosť
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201</p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	áno
<p>F0007</p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej</p>	áno

starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	psychiater
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Čo najvyváženejší pomer efektivity a bezpečnosti liečby • Možnosť pokračujúcej a následnej liečby • Podstatne zlepšená kvalita života 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odbornej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo esketamín (liek Spravato) v kombinácii s antidepresívami typu SSRI alebo SNRI na liečbu veľkej depresie rezistentnej na liečbu (TRD)

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O Vás	
Vaše meno	██████████
Názov organizácie	ODOS o. z.
Pracovná pozícia	██████████
Krátky opis organizácie	Združujúce pacientov (ľudí so skúsenosťou), príbuzných, priateľov, profesionálov a sympatizantov
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Priamo od nich prostredníctvom pravidelných stretnutí
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0002 Ak porovnáte život bez choroby s terajším životom, zmenil sa Váš život? Bola táto zmena tak výrazná, že ste potrebovali vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Áno, zmenil sa tak, že bolo potrebné vyhľadať odborníka- psychiatra
H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? A ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný	Zvyčajne príbuzní, v domovoch sociálnych služieb profesionálni opatrovatelia. Z rodiny pomáha najčastejšie ten, kto je schopný či nemá pracovné záväzky, teda partner alebo dieťa či rodič. Často musí príbuzný z práce odísť.

<p>vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú.</p>	
Diagnostika a cesta pacienta	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Zvyčajne to býva psychiatrické vyšetrenie, aj opakované, niekedy sa dopĺňa pomocné psychologické vyšetrenie. Stanovenie diagnózy býva vo väčšine prípadov po prvom vyšetrení, samozrejme, niekedy je potrebné absolvovať viacero vyšetrení.</p>
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Psychiatrické, pomocné škály dotazníky 2. Psychofarmaká 3. V spolupráci so psychiatrom, ktorý sa riadi pomerom účinnosti vs bezpečnosti liečby, je liečba pre pacienta dobre tolerovaná.
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Áno, ide o nedostatok napr. biologických metód v zmysle rTMS, chýbajú psychiatrické stacionáre a tiež komunitné zázemie psychiatrie v zmysle peer konzultantov, prostredníctvom ktorých napr. je možnosť nižšieho rizika hospitalizácie pacienta a pod. Tiež chýbajú možnosti liečby pacientov s rezistentnou depresiou a ich zaradenie do života.</p>
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	

<p>H0100 Ak ste o hodnotenom liečive už počuli, aké mate od neho očakávania? Čo si myslíte, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladáte výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Očakávania- lepšie a kvalitnejšie zaradenie do života- pracovného, rodinného aj spoločenského. Pri riadne nastavených pravidlách a postupoch zásadné nevýhody nie sú zrejmé t. č.</p>
<p>D0017 Ak máte skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie, alebo na výnimku, aké sú Vaše skúsenosti? <i>*Ak skúsenosti s liečivom nemáte, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>nie</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré máte, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vnímate ako riziko?</p>	<p>Vieme o kontraindikáciách, takže riziko poškodenia zdravia by nemalo byť vyššie ako pri iných liečivách.</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa Vás potrebné komunikovať pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak ako je to potrebné?</p>	<p>Konkrétne výhody oproti iným preparátom, dĺžka liečby, obmedzenia, frekvencia návštev umožní vytvorenie bližšieho terapeutického vzťahu</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu?</p>	<p>Nemáme vedomosť</p>
<p>Spoločenské aspekty liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Bezprostredný vplyv nie je žiadne podľa dostupných znalosti</p>

<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Áno, určite, možnosť lepšieho zapojenia do života aj tých pacientov, ktorí majú rezistentnú či chronickú depresiu</p>
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, alebo spoločnosť atď.?</p>	<p>Nepriame benefity ako pre samotných pacientov. O zásadných ujmách nemáme vedomosť.</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Ak je čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.</p>	<p>-</p>
<p>Hlavná správa</p>	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás ťažké, požiadajte niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Možnosť lepšieho a kvalitnejšieho zapojenia do života • Rýchlejší nástup účinku <p style="margin-left: 40px;">Znížene riziko hospitalizácie</p>	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva ESK v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 3 výziev zverejnených na portáli MZ SR a 2 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom emailovej komunikácie. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

E-mailová komunikácia č.1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania žiadosti: 29.7.2022	Dátum odpovede: 5.8.2022	
Vyznačiť a vysvetliť zmeny v žiadosti ID číslo: 25295 v porovnaní so žiadosťou ID číslo: 19305 v podkladoch: A1P_žiadost', Farmakoekonomický rozbor a Farmakoekonomický model (excel).	DR uviedol, ktoré aktualizácie boli vykonané (indikácia/indikačné obmedzenie, aktualizácia epidem. údajov, klinické prínosy lieku + výsledky štúdie SUSTAIN-2, aktualizované údaje o nákladoch, platné pozitívne rozhodnutie v Škótsku, vysvetlenie počtu aplikátorov) a dopad týchto zmien na výsledky ekonomického rozboru.	Odpoveď akceptujeme.
1.1. Z toho špecificky v rámci navrhovanej indikácie kritérií pre zastavenie úhrady esketamínu (ESK) v porovnaní so žiadosťou o kategorizáciu tohto liečiva ID č. 19305: „Účinnosť liečby sa prehodnotí po uplynutí indukčnej fázy (4 týždne od začatia liečby) a následne každé 3 mesiace počas udržiavacej fázy. Kritérium odpovede na liečbu je hodnotenie na škále CGI-S a to dosiahnutie CGI-S skóre ≤ 3 body alebo zlepšenie o minimálne 2 body na CGI-S. V prípade, že k uvedenej odpovedi nedôjde, liečba prestáva byť hradenou liečbou.“:	DR uviedol, že úpravami adresoval neistotu komunikovanú zo strany zdravotných poisťovní ohľadom skupiny pacientov, ktorí sú vhodní na liečbu Spravatom a z danej liečby skutočne profitujú. Danou úpravou oproti predchádzajúcej žiadosti budú mať zdravotné poisťovne k dispozícii nástroj posudzovania závažnosti depresívnej epizódy a účinnosti liečby Spravatom. Spravato bude jedinou liečbou, ktorej použitie bude podmienené nutnosťou používania hodnotiacej škály ako aj predchádzajúcim súhlasom ZP. Požiadavka na zahrnutie hodnotiacej škály do IO bola preto konzultovaná s niektorými odborníkmi SPsS SLS, vrátane odborníkov so skúsenosťou s liečbou liekom Spravato, na základe čoho bolo navrhnuté znenie, ktoré je predmetom tejto žiadosti.	Odpoveď akceptujeme. Konzultáciu ohľadom IO pre NIHO potvrdil odborník zo SPsS SLS.
1.1.2. Vysvetliť voľbu hodnotenia odpovede na liečbu na škále CGI-S a podložiť túto voľbu zdrojmi. V žiadosti v Českej republike (ČR) (konanie SÚKLS74677/2022) má byť odpoveď na liečbu hodnotená podľa škály MADRS, ktorá sa používa aj pri hodnotení relevantných ukazovateľov v klinických skúškach.	DR uviedol, že návrh škály CGI-S v čase podania vychádzal z odporúčaní odborníkov ako aj z praxe v zahraničí. Škála CGI-S bola odborníkmi odporúčaná ako akceptovateľnejšia alternatíva pre zavedenie do klinickej praxe, nakoľko sa v súčasnosti hodnotiace škály v bežnej klinickej praxi nepoužívajú (škála MADRS sa skôr využíva pri klinických skúškach). V čase podania žiadosti ID č. 19305 bola pre liek Spravato používaná táto škála napr. v Belgicku, kde bola zvolená vzhľadom na jednoduchšiu implementáciu. DR tiež uviedol, že úprava navrhovaných indikačných obmedzení je v kompetencii Ministerstva a Držiteľ registrácie bude plne súčinný a bude akceptovať prípadnú zmenu indikačného obmedzenia zo strany Ministerstva v prípade nahradenia škály CGI-S škálou MADRS.	Odpoveď akceptujeme.

<p>1.1.3. Vysvetliť, akým spôsobom je predmetné kritérium pre zastavenie úhrady liečby zahrnuté v modeli nákladovej efektívnosti a v analýze dopadu na rozpočet.</p>	<p>DR uviedol, že nové kritérium IO nemá vplyv na dopad na rozpočet ani model nákladovej-efektívnosti (škálou sa hodnotí klinická odpoveď, čo nemá dopad na prechodové pravdepodobnosti).</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>Poskytnúť zdroje citované v žiadosti 2.1. Ondrušová M., Pšenková M. Cost of health-care resource uses in patients with depression in Slovakia. Results from cross-sectional study and cross-sectional survey. Bratislava: www.pharmin.sk/sk/analyticke-publikacie-nakladove-studie-depresia/, 2014. 2.2. Babel'a R. Predstavenie výsledkov analytickej štúdie: Koľko nás stojí komplexná starostlivosť o pacientov s depresívnymi poruchami na Slovensku? 2019. Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety/Národný onkologický inštitút.</p>	<p>DR uviedol, že štúdiou Ondrušová, Pšenková (2014) nedisponuje, a výsledky prevzal Farmako-ekonomického rozboru lieku Brintellix, ID konania 5491. DR poskytol prezentáciu výsledkov štúdie Babel'a (2019).</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>

Výzva č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
<p>Dátum zverejnenia výzvy: 18.8.2022</p>	<p>Dátum odpovede: 13.9.2022</p>	
<p>Zahrnúť do farmako-ekonomického rozboru (FER) všetky relevantné komparátory. Relevantné komparátory definovať ako tie, ktoré majú predpokladaný podiel spotreby nad 10%, prípadne je predpoklad, že sa v blízkom čase stanú relevantným komparátorom (napr. po nedávnom vstupe do Zoznamu kategorizovaných liekov). Na základe konzultácie s odborníkom v psychiatrii v Slovenskej republike (SR) sú odporúčané všetky spôsoby liečby uvedené vo zverejnených štandardných diagnosticko-terapeutických postupoch (ŠDTP)</p>	<p>DR považuje definíciu komparátorov podľa NIHO za nesprávnu, priložil stanovisko SPsS SLS, v ktorom sa uvádza, že kombináciám daných liekov chýbajú EBM dôkazy, ktoré by jednoznačne preukazovali ich účinnosť a bezpečnosť a navyše znižujú adhérenciu a zvyšujú riziko vzájomných interakcií liekov. Rovnako EBM dôkazy nie sú dostatočné v prípade alternatívnych farmakologických postupov odporúčaných na základe dobrej klinickej praxe.</p>	<p>Odpoveď neakceptujeme. Stanovisko SPsS SLS akceptujeme ako odborné vyjadrenie o chýbajúcich EBM dôkazoch pre rôzne v súčasnosti používané typy liečob TRD, aj ich pridružené riziká. Nenachádzame v ňom však rozpor s naším prístupom, a teda nesúhlasíme, že na základe týchto dôvodov DR nezahrnul dané typy liečob medzi komparátory. EUnetHTA odporúča definovať komparátory ako také, ktoré sa používajú v rutinnej praxi/existuje pre ne klinický dôkaz. Ak nie je dostatok klinických dôkazov pre liečbu v rutinnej praxi, EUnetHTA odporúča pragmatický a deliberatívny prístup. V tomto smere NIHO ako vhodnú cestu</p>

		<p>volí definovať komparátory podľa klinickej praxe, ktorá sa na základe úvodnej konzultácie so SPsS SLS, ŠDTP a dát z NCZI javí ako rutinná liečba na Slovensku. Navyše je táto liečba podobná až zhodná s liečbou, ktorú medzi vhodné komparátory zaradili HTA inštitúcie v Českej republike, Anglicku, Nemecku, Kanade, Francúzsku a tiež je uvádzaná v zahraničných štandardných postupoch/odporúčaniach. Nepredloženie dôkazov o prínosoch v porovnaní s inými typmi liečob ako OAD (z toho najmä SSRI/SNRI) v hodnotení považujeme za zdroj veľkej miery neistoty.</p>
<p>1.1 Žiadame uviesť pre každý z týchto komparátorov percentuálne zastúpenie v liečbe cieľovej skupiny, teda u pacientov s depresívnou poruchou rezistentných na liečbu (TRD) so stredne ťažkou až ťažkou depresívnou epizódou. Držiteľ registrácie (DR) predložil zoznam spotrebovaných AD v cieľovej skupine TRD napr. v podaní v Anglicku (GID-TA10371). NIHO je názoru, že predloženie takejto analýzy je možné z dostupných dát aj na Slovensku. Napr. dátami o histórii zdravotnej starostlivosti pacientov v SR disponuje Národné centrum zdravotníckych informácií alebo zdravotné poisťovne.</p>	<p>DR uviedol, že v SR je rozdiel v dostupnosti dát v porovnaní s Anglickom. Zároveň uviedol, že na základe odporúčaní NIHO kontaktoval VŠZP a NCZI so žiadosťou o dáta, avšak tieto inštitúcie im dáta nesprístupnili.</p> <p>DR uviedol vyjadrenie VŠZP: „Vzhľadom k tomu, že požadované informácie sa nevzťahujú na informácie, ktoré ja VŠZP povinná sprístupniť podľa §2 ods. 1, §2 ods. 3 a §3 ods. 2 zákona o slobode informácií, VŠZP požiadala o vydanie rozhodnutia o nesprístupnení informácie Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky.“ V prípade NCZI boli poskytnuté dáta o zastúpení rôznych terapií za uvedené obdobie, avšak z týchto dát nie je možné potvrdiť, že sa jedná o liečbu rovnakej epizódy stredne ťažkej a ťažkej depresie.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>1.2 Držiteľ registrácie predložil analýzy pre viaceré komparátory napr. v Anglicku (GIDTA10371) a Českej republike (ČR) (konanie SÚKLS194201/2020).</p>	<p>DR uviedol, že v Anglicku spomínané dodatočné analýzy tvorili iba doplnkový scenár, ktorý bol v záverečnom hodnotení komisie vzhľadom na heterogenitu v dizajne štúdií, populáciách pacientov a výstupoch hodnotených klinickými štúdiami považovaný za veľmi neistý. Komisia preto brala do úvahy pri hodnotení iba výsledky klinických skúšok. DR ďalej uviedol, že tieto porovnanie podľa požiadaviek SÚKL poskytol, v novom konaní SÚKL svoje závery prehodnotil a predložené porovnanie komparatívnej účinnosti považuje už za irelevantné.</p>	<p>Odpoveď neakceptujeme.</p> <p>DR v Anglicku predložil metaanalýzu, ktorú NICE posúdil a na základe nej sa rozhodol brať do úvahy pri hodnotení iba výsledky klinických skúšok. NIHO túto možnosť nemal.</p> <p>Ďalej odpoveď DR uviedol, že SÚKL považuje predložené porovnania za irelevantné, neuviedol však, že pre SÚKL táto skutočnosť bola jedným z hlavných dôvodov pre zamietavé odporúčanie v</p>

		druhom konaní. Momentálne je konanie prerušené na žiadosť DR.
2. Predložiť podrobnú analýzu výpočtu predpokladaného počtu pacientov, ktorí by užívali predmetné liečivo so zdrojmi týchto predpokladov v tabuľkovej forme (excel) s prepojeniami cez vzorce	<p>DR uviedol predpoklady, ktoré vstupovali do výpočtu počtu pacientov, najmä podiel lekárov, ktorí budú mať kapacitu pacientov liečiť na základe prieskumov vykonaných DR v SR v roku 2019.</p> <p>DR uviedol, že opätovne prikladá podrobnú analýzu výpočtu predpokladaného počtu pacientov, ktorí by užívali predmetné liečivo so zdrojmi týchto predpokladov v tabuľkovej forme (excel) s prepojeniami cez vzorce bol poskytnutý Ministerstvu v rámci modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol podaný cez iné podania dňa 4.5.2022, ID podania 2336 a cez iné podania ID podania 2512.</p>	<p>Odpoveď neakceptujeme. Z uvedených predpokladov pre výpočet pacientov nie je možné odvodiť predpokladaný počet pacientov v uvedený v dopade na rozpočet. Rovnako v opätovne predloženom dopade na rozpočet je počet nových pacientov v každom cykle uvedený fixne, teda jeho výpočet nie je známy. Výpočet počtu pacientov sme odvodili zo epidemiologických odhadov a podania DR v Českej republike (časť 6.3.1).</p>

Výzva č.2

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 28.9.2022	Dátum odpovede: 27.10.2022	
1. Aktualizovať žiadosť, farmako-ekonomický rozbor, jeho klinickú časť, časť o nákladovej-efektívnosti a ekonomický model tak, aby odrážali obe nasledujúce úpravy: a) liečivo esketamín je zaradené v štvrtej línii depresívnej poruchy (resp. v druhej línii rezistentnej depresívnej poruchy) po liečbe tromi antidepressívami (AD) samostatne alebo v kombinácii s ďalším AD alebo v augmentácii s inými liečivami (antipsychotiká, stabilizátory nálad)	<p>DR cez Iné podania poskytol podklady:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aktualizovaná žiadosť o zaradenie lieku Spravato do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku v časti návrh znenia indikačného obmedzenia 2. Farmako-ekonomický rozbor (FER) lieku Spravato s aktualizovaním znenia návrhu indikačného obmedzenia (bod 2), s doplnením údajov v klinickej časti (bod 4) a doplnením a aktualizovaním údajov v časti o nákladovej-efektívnosti (bod 6) 3. Aktualizovaný model nákladovej efektívnosti (CUA model) 4. Oprava súvisiaceho návrhu znenia riadku a šifrovaného výstupu z MiniDali 5. Údaje z post-hoc analýz klinických štúdií lieku Spravato za účelom doplnenia a aktualizovania údajov v bodoch 4 a 6 FER a vstupov do CUA modelu. 	Odpoveď akceptujeme. DR nedodal aktualizáciu dopadu na rozpočet pre populáciu 4+L MDD.
b) liečivo je zaradené pre dospelých pacientov vo veku 18 - 64 rokov s rezistentnou depresívnou poruchou bez psychotických stavov.	<p>DR nenavrhuje vekové obmedzenie liečby z etických dôvodov a tiež na základe rozhodovacej praxe MZ SR z ktorej je evidentné, že v platnom Zozname indikačných obmedzení nie je pre žiadne liečivo stanovené vekové obmedzenia v horných vekových intervaloch. Zároveň DR poukazuje na skutočnosť, že klinické skúšanie prebiehalo aj pre túto skupinu pacientov. Registrácia udelená Európskou liekovou agentúrou lieku Spravato na liečbu pacientov s depresiou rezistentnou na liečbu je bez vekového obmedzenia čo potvrdzuje, že z liečby Spravatom by po zvážení ošetrovujúcim psychiatrom profitovala aj časť skupiny pacientov 65+.</p> <p>V súlade s Výzvou, predložený model nákladovej</p>	Odpoveď neakceptujeme. Klinický prínos pre populáciu vo veku 65+ rokov nebol dokázaný. Liečivo bolo z týchto dôvodov vo viacerých krajinách hodnotené/schválené pre užitie populácii 18 - 64 rokov, čo predstavuje aj odporúčanie NIHO.

	efektívnosti zahŕňa iba populáciu pacientov vo veku 18 – 64 rokov.	
--	--	--

Výzva č.3

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 4.11.2022	Dátum odpovede: 2.12.2022	
Do modelu zakomponovať dekrementy kvality života z dôvodu nárastu veku (kvalita života má byť závislá od veku pacienta v cykloch modelu). Preferujeme použitie publikácie Ara a Brazier (2010).	DR uvádza, že požiadavku NIHO považuje za neoprávnenú: "NIHO priznáva, že úpravy vie vykonať aj sám (podľa našej vedomosti tak aj bežne robí), avšak v rámci tohto konania na to nemá dostatočné časové kapacity. Požiadavka NIHO teda podľa nášho názoru smeruje nad rámec vyžadovaný zákonom a nad rámec bežného postupu NIHO." Ďalej uvádza, že použitie zdrojov nad rámec požadovaný zákonom a bežnou praxou preto môže byť vykladané ako neodôvodnené poskytnutie zdrojov verejnému sektoru, ktoré uvedené predpisy nedovoľujú. Aj tohto dôvodu nie je možné z našej strany vyhovieť požiadavke uvedenej v bode 1. Výzvy. Ďalej uvádza, že TRD zväčša trpia mladší pacienti, kde dĺžka liečby väčšinou nepresiahne 2 roky. Dekrementy kvality života z dôvodu nárastu veku by sa uplatnili v oboch ramenách naraz. Úprava kvality života z dôvodu nárastu veku má preto aj pri zakomponovaní do modelu na výsledný ICUR takmer minimálny dopad.	Odpoveď neakceptujeme. Po úvodnej kontrole modelu sme predpokladali nadmernú komplexitu zapracovania zmeny, to sa však po detailnom pochopení modelu nepotvrdilo. Úpravu sme preto dokázali realizovať. Zdôrazňujeme však, že je zodpovednosťou DR predložiť model, ktorý čo najviac zodpovedá klinickej praxi, čoho súčasťou je aj zohľadnenie poklesu kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku. Nerozumieme preto vyjadreniu DR o možnom neodôvodnenom poskytnutí zdrojov verejnému sektoru v súvislosti s touto konkrétnou požiadavkou NIHO. Nesúhlasíme, že pacienti ukončia liečbu po 2 rokoch (viac v časti 5).
Uviest' detailné výpočty údajov (vrátane čiastkových) použitých v modeli pre pravdepodobnosti prechodov použité v ekonomickom modeli. Poskytnúť podkladové publikácie (resp. nepublikovanú dokumentáciu) k týmto výpočtom tak, aby boli použité údaje v daných dokumentoch dohľadateľné, resp. jasne vysvetlené. Konkrétne uviest' výpočty a podklady k prechodovým pravdepodobnostiam: · V štvrtej línii liečby pre rameno s ESK+ OAD a rameno PBO+OAD prechody: o Z odpovede do remisie o Strata odpovede o Relaps o Recidíva	DR uviedol, že detailné výpočty údajov (vrátane čiastkových) použitých v modeli pre pravdepodobnosti prechodov sú vzhľadom na citlivé informácie poskytnuté prostredníctvom „Iných podaní“.	Odpoveď neakceptujeme. Dodané podklady neobsahujú podrobné výpočty prechodových pravdepodobností, iba slovné vysvetlenia logického postupu analýzy, pôvod vstupov. Uvedené nepredstavuje žiadnu pridanú informáciu nad rámec uvedených údajov v žiadosti DR či v hodnoteniach iných HTA inštitúcií. Výpočet nie je možné replikovať, resp. posúdiť, z akých primárnych počtov pacientov z klinických štúdií vychádzali. Prechodové pravdepodobnosti pre NTM bolo možné dohľadať v

· Pre nešpecifikovaný terapeutický mix pre všetky prechodové pravdepodobnosti (z MDE do remisie, z MDE do odpovede, strate odpovede, relaps).

poskytnutom materiáli Edwards et al. (2013). NIHO zvolilo pravdepodobnosti podľa hodnotenia NICE.

E-mailová komunikácia č.2

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 8.11.2022	Dátum odpovede: 14.11.2022 a 18.11.2022	
<p>Uviest' aká bola celková vzorka pacientov (intention-to-treat) v skupinách, ktoré vstupovali do výpočtu prechodových pravdepodobností remisie, odpovede na liečbu, prechodu z odpovede do remisie, relapsu, straty odpovede a rekurencie a tiež výslednej zmeny na škále MARDS ako primárneho ukazovateľa v štúdiu TRANSFORM-2 - pre štvrtú líniu MDD (druhá línia TRD).</p> <p>Podobným spôsobom držiteľ registrácie poskytol tieto dáta v Českej republike pre tretiu líniu MDD na žiadosť SÚKL.</p>	<p>DR v prvej odpovedi zo 14.11.2022 uviedol, že požadované údaje už dodal. NIHO v odpovedi zo 14.11.2022 vyjadril nesúhlas s týmto tvrdením a uviedol podrobnejšie vysvetlenie požiadavky.</p> <p>DR v druhej odpovedi z 18.11.2022 uviedol, že je v úzkom kontakte s centrálou spoločnosti v USA ohľadom požiadavky NIHO, keďže takouto úrovňou informácií pobočka nedisponuje. DR uviedol, že na odpovedi intenzívne pracuje a poskytne ju čo najskôr.</p> <p>DR do zverejnenia hodnotenia informácie neposkytol.</p>	<p>Odpoveď berieme na vedomie.</p>