



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS
SVEIKATOS TECHNOLOGIJŲ VERTINIMO SKYRIUS**

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO ESKETAMINO (SPRAVATO)
LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ
PREPARATŲ IR MEDICINOS PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

1. INDIKACIJA

Esketamino hidrochloridas (*SPRAVATO*), 28 mg nosies purškalas (tirpalas)

Spravato derinyje su SSRI ar SNRI yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra gydymui atsparios didžiosios depresijos sutrikimas, kai, gydant šiuo metu esantį vidutinio sunkumo ar sunkų depresijos epizodą, nebuvo atsako į gydymą mažiausiai dviem skirtingais antidepresantais.

TLK-10-AM F32.1, F32.2, F33.1, F33.2

Skirimo sąlyga: Vaistinių preparatą išrašo gydytojas psichiatras.

2. DOZAVIMAS

Spravato skirtas pacientui vartoti savarankiškai, tiesiogiai prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui.

Spravato dozavimo rekomendacijos pateikiamos lentelėje 1.9.1. Rekomenduojama palaikymo fazės metu išlaikyti tokią dozę, kokią pacientas vartojo indukcijos fazės pabaigoje. Dozė turi būti koreguojama, remiantis ankstesnės dozės veiksmingumu ir toleravimu. Palaikymo fazės metu Spravato dozavimas apskaičiuojamas individualiai, kad pacientas vartotų vaistinių preparatą kaip įmanoma rečiau ir būtų išlaikoma remisija / atsakas.

Lentelė 1.9.1: Spravato dozavimo rekomendacijos

Rekomenduojamas Spravato dozavimas <65 metų suaugusiesiems	
Indukcijos fazė	Palaikymo fazė
<p><u>1–4-oji savaitės:</u> Pradinė 1-osios dienos dozė: 56 mg Vėlesnės dozės: po 56 mg ar 84 mg du kartus per savaitę</p>	<p><u>5–8-oji savaitės:</u> Po 56 mg arba 84 mg kartą per savaitę</p> <p><u>Nuo 9-osios savaitės:</u> Po 56 mg arba 84 mg kas 2 savaites arba kartą per savaitę</p>
Indukcijos fazės pabaigoje reikia įvertinti gydomojo poveikio rezultatus, siekiant nuspręsti, ar reikia tęsti gydymą.	Reikia periodiškai iš naujo įvertinti, ar reikia tęsti gydymą.
Rekomenduojamas Spravato dozavimas ≥65 metų suaugusiesiems	
Indukcijos fazė	Palaikymo fazė

<p><u>1–4-oji savaitės:</u> Pradinė 1-osios dienos dozė: 28 mg Vėlesnės dozės: po 28 mg, 56 mg ar 84 mg du kartus per savaitę, visi dozės keitimai turi būti didinant po 28 mg</p>	<p><u>5–8-oji savaitės:</u> Po 28 mg, 56 mg arba 84 mg kartą per savaitę, visi dozės keitimai turi būti didinant po 28 mg</p> <p><u>Nuo 9-osios savaitės:</u> Po 28 mg, 56 mg arba 84 mg kas 2 savaites arba kartą per savaitę, visi dozės keitimai turi būti didinant po 28 mg</p>
<p>Indukcijos fazės pabaigoje reikia įvertinti gydomojo poveikio rezultatus, siekiant nuspręsti, ar reikia tęsti gydymą.</p>	<p>Reikia periodiškai iš naujo įvertinti, ar reikia tęsti gydymą.</p>

Depresijos simptomams pagerėjus, gydyti rekomenduojama mažiausiai 6 mėnesius.

3. VAISTINIO PREPARATO PRIEINAMUMAS

Registravimo data: 2019-12-18.

Tiekimo Lietuvos rinkai pradžios data nenurodyta.

4. INFORMACIJA APIE BŪKLĘ

Depresija – tai heterogeniškos etiologijos nuotaikos (afektiniai) sutrikimai, pagal TLK-10-AM žymimi kodais F30–F33, kuriems būdinga prislėgta nuotaika, sumažėję interesai ir pasitenkinimas anksčiau malonia veikla, trunkantys mažiausiai 2 savaites ar ilgiau (10,11). Depresija diagnozuojama remiantis DSM-5 kriterijais (10) arba TLK-10.

Gydymui rezistentiška depresija, GRD (angl. *treatment resistant depression*; TRD) išsivysto nedideliai pacientų subpopuliacijai, kuriai diagnozuojama unipolinė depresija (angl. major depressive disorder; MDD). EVA gydymui rezistentišką depresiją (toliau - GRD) apibūdino kaip atsako į gydymą nebuvimą, gydant depresijos epizodą bent dviem paeiliui skirtingais geriamaisiais antidepresantais (tos pačios ar skirtingos klasės), skiriant juos tinkama doze, tinkamą gydymo laiką, ir tinkamai laikantis gydymo režimo (5).

PSO duomenimis, unipoline depresija pasaulyje serga apie 5% gyventojų, Lietuvoje atitinkamai - apie 5,6% (12 mėn. ligotumas) (39). GRD paplitimas įvairiose šalyse svyruoja nuo 11.0% iki 21.8% (17,37,40–43). Higienos instituto duomenimis Lietuvoje suaugusių, vyresnių nei 18 metų, pacientų vidutinio sunkumo unipolinės depresijos ligotumas (F32.1, F33.1) 2018 m. buvo 36 785, o sunkios depresijos (F32.2, F33.2) – 7 512 pacientų (38). Naujai diagnozuotų vidutinio sunkumo depresijos epizodų 2018 m. buvo 10 458, sunkios depresijos epizodų (F32.3 ir F33.2) - 1 634 pacientams (38).

Depresijos gydymo tikslas yra visiškų simptomų išnykimas, t.y. remisija, kurios rezultatas - pagerėjęs funkcionavimas visuomenėje, sumažėjusi suicido rizika, sumažėjusi atkryčio tikimybė ir geresnė ilgalaikė prognozė (15,46).

ŠIUO METU LIETUVOJE PRIEINAMI GYDYMO BŪDAI

Lietuvoje ambulatorinis depresijos gydymas yra reglamentuojamas “DEPRESIJOS IR NUOTAIKOS (AFEKTINIŲ) SUTRIKIMŲ AMBULATORINIO GYDYMO KOMPENSUOJAMAJAIS VAISTAIS TVARKOS APRAŠU”. Remiantis minimu tvarkos aprašu, pacientams, kuriems depresijos gydymas bent viena eile buvo nesėkmingas toliau rekomenduojama

laikytis šių gydymo rekomendacijų: <...> gydytojas psichiatras gali skirti kitą antidepresinį vaistą arba papildyti gydymą antru antidepresiniu vaistu, arba skirti antidepresinių vaistų ir kitų vaistų grupių derinius <...>. Todėl Lietuvoje pacientams, kuriems diagnozuota gydymui rezistentiška depresija (nėra atsako į bent dvi gydymo eiles, gydant depresijos epizodą) gaili būti skiriama: monoterapija antidepresantu, kombinuota terapija antidepresantais arba antidepresantas kartu su augmentacija antipsichotikais.

Lietuvoje į kompensuojamų vaistų A sąrašą yra įtrauktos šios veikliosios medžiagos vidutinio sunkumo ir sunkiai depresijai gydyti (F31.1; F31.2; F32.1; F32.2):

- Acidum valproicum (Natrium valproatum)
- Amitriptylinum
- Bupropionum
- Citalopramum
- Escitalopramum
- Duloxetine
- Fluoxetine
- Fluvoxaminum
- Haloperidolum
- Lithii carbonas
- Mirtazapinum
- Paroxetine
- Tianeptinum
- Trihexyphenidylum
- Sertralinum
- Venlafaxinum
- Agomelatinum
- Clomipraminum

Pasikartojus depresijai (TLK-10-AM kodas F33.1, F33.2, F33.3) gydymas turėtų būti tęsiamas 12–24 mėnesius pasiekus remisiją. Gydant pirmą depresijos epizodą (TLK-10-AM kodas F32.1, F32.2, F32.3) – 6–9 mėnesiai pasiekus remisiją;

Esketamino nosies purškalas pagal registruotą indikaciją būtų skiriamas 3-ioje ir vėlesnėse GRD eilėse. Remiantis Lietuvos psichiatrų asociacijos užpildytu klausimynu: „trečios eilės medikamentinė depresinio sutrikimo gydymo strategija Lietuvoje yra monoterapija antidepresantu, jų kombinacija ar augmentacija atipiniais antipsichotikais. Nors neturime tikslių duomenų, tačiau remiantis klinikinės praktikos analize, galima teigti, kad trečios eilės medikamentas depresinio sutrikimo gydymui maždaug trečdalis skiriamų medikamentų yra SSRI, iš kurių vienas populiariausių yra escitalopramas, o dešimtadalis – SNRI, iš kurių paminėtini venlafaksinas ir duloksetinas“.

5. PALYGINAMOJO EFEKTYVUMO SANTRAUKA

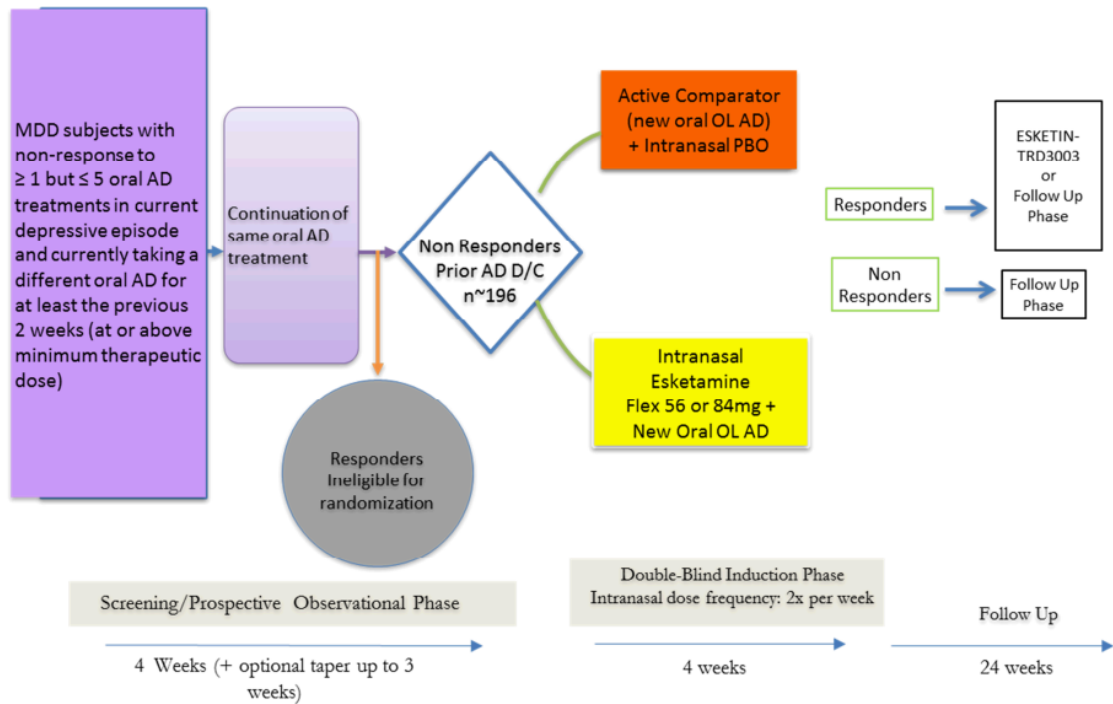
Klinikinis tyrimas TRANSFORM-2

TRANSFORM-2 Tai 3 fazės, randomizuotas, dvigubai-aklas, aktyviai-kontroliuojamas, daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame esketamino ir peroralinio antidepresanto derinys buvo palygintas su placebo ir peroralinio antidepresanto deriniu.

Šis klinikinis tyrimas susidėjo iš trijų tyrimo etapų: 1) 4 savaičių trukmės atrankos ir stebėjimo etapas, kurio metu buvo vertinamas atsakas į tuo metu vartotus peroralinius antidepresantus; 2) 4 savaičių gydymo etapas, kuriame visiems pacientams buvo paskirtas naujas peroralinis antidepresantas (SNRI arba SSRI) kartu su intranazaliniu esketaminu arba placebo; 3) 24 savaičių trukmės stebėjimo etapas.

Tyrimo dizainas schematiškai pavaizduotas Schemoje 3.1.1

Schema. 3.1.1: TRANSFORM-2 tyrimo dizainas



Tyrimo metu taikytas gydymas

Tyrimas buvo sudarytas iš trijų periodų: **1. Pacientų atrankos/stebėjimo periodas (angl. screening/prospective observational phase)**. Šio periodo trukmė 4 sav., pasibaigus šiam periodui pacientai atitinkantys įtraukimo kriterijus buvo randomizuojami ir įtraukiami į dvigubai aklą indukcijos periodą **2. Indukcijos periodas**. Šio periodo metu pacientams buvo skiriamas intranazalinis esketaminas, kartu su naujai paskirtu geriamu antidepresantu, periodo trukmė 4 sav. **3. Stebėjimo po gydymo periodas**. Šio periodo metu buvo vertinamas intranazalinio esketamino saugumas, pacientų tolerancija gydymu esketaminu.

Pacientai prieš **indukcijos periodą** buvo randomizuoti į dvi grupes santykiu 1:1. Randomizacija buvo stratifikuota remiantis šalimi ir antidepresantu paskirtu indukcinio periodo metu (SSRI ar SNRI). Randomizuotiems pacientams pirmąją indukcijos periodo dieną buvo paskirtas naujas SSRI arba SNRI grupės antidepresantas (SSRI: escitalopramas arba sertralinas, SNRI: duloksetinas arba venlafaksinas). Derinyje su geriamu antidepresantu pirmąją indukcijos periodo dieną pacientams taip pat buvo skiriamas intranazalinis esketaminas arba placebo, priklausomai nuo tyrimo grupės. Intranazalinis esketaminas arba placebo buvo skiriamas du kartus per savaitę, 4 savaites. Įpurškimus į nosį atlikdavo pacientai, tačiau tai turėjo vykti gydytojo priežiūroje. Pradinė esketamino dozė buvo 56 mg, kuri tyrėjo sprendimu galėjo būti padidinta iki 84 mg kitų vizitų metu, o vėliau sumažinta iki buvusios 56 mg dozės. Dozavimo schema yra pateikiama **lentelėje 3.3.1**.

Lentelė 3.3.1: Esketamino dozės titravimas

Day	Dose	Dose Titration Guidance
Day 1	56 mg	
Day 4	56 or 84 mg	The dose could remain at 56 mg or be increased to 84 mg, as determined by the investigator based on efficacy and tolerability.
Days 8 and 11	56 or 84 mg	The dose could remain the same or be increased to 84 mg (if the previous dose was 56 mg) or be reduced to 56 mg (if the previous dose was 84 mg) as determined by the investigator based on efficacy and tolerability.
Day 15	56 or 84 mg	A dose reduction from 84 mg to 56 mg was permitted if required for tolerability; no dose increase was permitted on Day 15.
Days 18, 22 and 25	56 or 84 mg	The dose was to remain unchanged. If there was no intranasal treatment session on Day 15, a dose reduction from 84 mg to 56 mg was permitted on Day 18 if required for tolerability; no dose increase was permitted.

Itraukimo kriterijai:

- Pacientas yra 18-64 m. amžiaus

Prieš pradėdant Atrankos/stebėjimo periodą (angl. *screening/prospective observational phase*)

- Atitinka didžiosios depresijos epizodo (DDE) kriterijus pagal DSM-5 (jei vienas epizodas, trukmė bent 2 metai) arba pasikartojantis didžiosios depresijos epizodas pagal DSM-5, be psichozės simptomų
- IDS-C30 įvertis ≥ 34
- Nėra atsako į skirtą gydymą ($\leq 25\%$ pagerėjimas) bent vienu geriamu antidepresantu (bet nedaugiau nei penkiaais), vertinant pagal MGH-ATRQ, kuris buvo vartojamas bent 2 sav. (minimalia terapine arba didesnėmis dozėmis)

Atrankos/stebėjimo periodo pabaigoje

- Įvertis pagal MADRS pirmą savaitę ≥ 28
- MADRS įvertis atrankos/stebėjimo periodo 2-4sav. išliko ≥ 28 , ir MADRS pagerėjimas $\leq 25\%$ 4 savaitę

Neįtraukimo kriterijai:

- Nebuvo atsako į DDE gydymą ketaminu arba esketaminu ir/arba nebuvo atsako į visus galimus skirti antidepresantus indukcijos metu (duloksetiną, escitalopramą, sertralina, venlafaksiną) gydant šį DDE epizodą ir/arba skirta elektrokonvulsinės terapijos kursas susidedantis iš bent 7 sesijų
- Dėl dabartinio DDE buvo taikyta klajoklio nervo stimuliacija arba gilioji smegenų stimuliacija
- Praeityje buvęs DSM-5 kriterijus atitinkanti psichozės sindromas, DDE su psichoze, bipolinis sindromas, obsesinis kompulsinis sindromas (šio epizodo metu), protinė negalia, autizmas
- Polinkis į savižudybę (suicidinės mintys per pastaruosius 6 mėn. Iki tyrimo stebėjimo periodo pradžios)
- Vidutinio sunkumo arba sunki priklausomybė alkoholiui ar kitoms narkotinėms medžiagoms

Pagrindinė vertinamoji baigtis

MADRS (Montgomerio – Asberg depresijos vertinimo skalė) įverčio pokytis lyginant pradinį rezultatą su rezultatu pasiektu po 4 sav. indukcijos periodo.

Kreiptasi į Pareiškėją, prašant pakomentuoti, kodėl TRANSFORM-2 klinikiniame tyrime efektyvumo vertinimas (pagrindinė vertinamoji baigtis), buvo atliktas praėjus 28 d. nuo randomizacijos (nuo naujai paskirto geriamojo antidepresanto ir esketamino paskyrimo) ir tokio vertinimo įtaką galutiniams rezultatams.

Pareiškėjas atsakė, kad vadovavosi Europos vaistų agentūros (EVA) depresijos gydymui skirtų medicininių produktų klinikinių tyrimų gairėmis (angl. *Guideline on clinical investigation of*

medicinal products in the treatment of depression (EMA/CHMP/185423/2010 Rev 2). Jose teigiama, kad minimalus reikalingas tyrimo laikotarpis gydymo efektyvumo įvertinimui – 4 savaitės. Šis 4-ių savaičių laikotarpis taip pat rekomenduojamas įrodymais pagrįstose Britų psichofarmakologijos asociacijos depresijų gydymo rekomendacijose, Maudsley vaistinių preparatų skyrimo psichiatrijoje gairėmis, ir NICE CG90 gairėse.

Taip pat pateikta JAV Maisto ir vaistų administracijos (angl. *Food and Drug Administration*; FDA) atlikta metaanalizė, apibendrinančia per 10 metų FDA vertinimui pateiktą 24-ių trumpalaikių antidepresantų (AD) klinikinių tyrimų duomenis, nustatyta, kad AD ir placebo grupių efektyvumo skirtumai 4-ių ir 8-ių savaičių trukmės tyrimuose buvo tokie patys, todėl AD klinikiniuose tyrimuose šį laikotarpį prasminga sutrumpinti iki 4-ių savaičių.

Tarnyba su tokiu Pareiškėjo paaiškinimu sutinka.

Atsižvelgiant į tai, kad esketaminas gali sukelti disociatyvinius šalutinius reiškinius, kurie galėjo panaikinti vertintojo aklumą skiriamam gydymui, ir lemti šališkumą vertinant MADRS, pagrindinės vertinamosios baigties vertinimas buvo atliekamas telefonu, nepriklausomų vertintojų.

Statistinės analizės ypatumai

Pagrindinė vertinamoji baigtis (ir kitos su efektyvumu susijusios baigtys indukcijos periode) buvo vertinama naudojant pacientų populiaciją, kuriems buvo atliktas bent vienas intranazalinis tiriamojo medikamento arba placebo įpurškimas **IR** kurie suvartojo bent vieną geriamojo antidepresanto dozę (angl. *full analysis set*, toliau FAS).

Saugumas buvo vertinamas pacientų populiacijoje, kuriems buvo atliktas bent vienas intranazalinis tiriamojo medikamento arba placebo įpurškimas **ARBA** kurie suvartojo bent vieną geriamojo antidepresanto dozę (angl. *safety analysis set*, SAF).

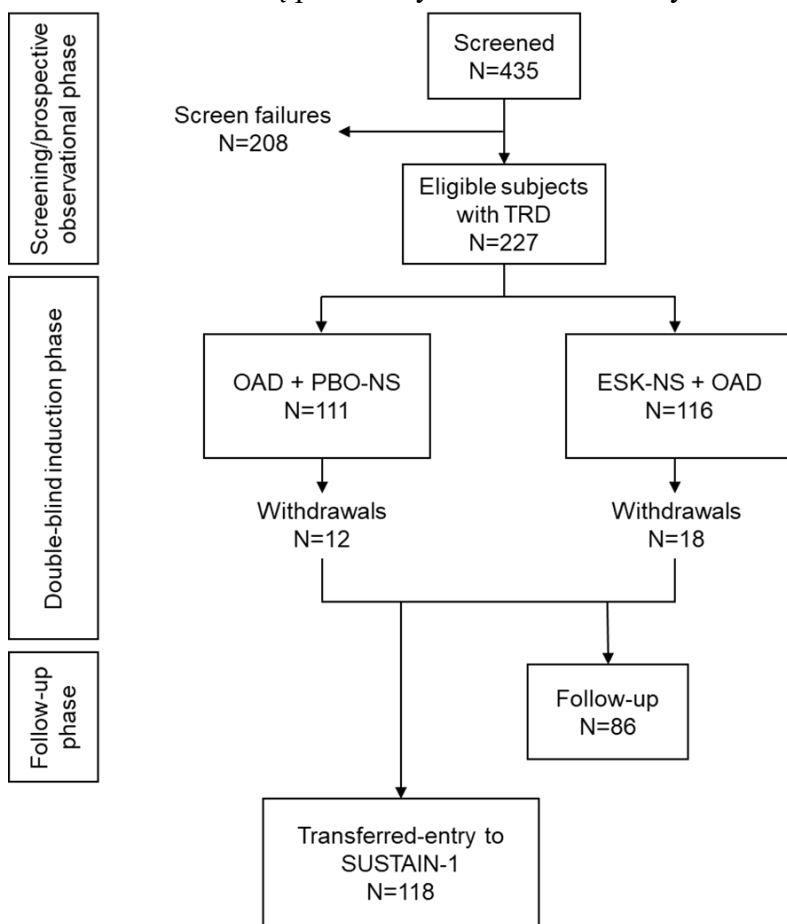
98 pacientai kiekvienoje grupėje užtikrino 90 proc. galią, siekiant įrodyti MADRS 6,5 balų skirtumą tarp esketamino ir placebo naudojant vienpusę alfą 0,025 ir tikintis 25 proc. pacientų iškritimo.

Fiksuotos sekos procedūra buvo pritaikyta dauginiam testavimui ir I tipo klaidos kontrolei, vertinant tris esmines antrines vertinamąsias baigtis (testuota tokia seka: atsakas į gydymą 2 tyrimo dieną, *Sheehan* neįgalumo skalės (SDS) balų pokytis nuo pradinio ir paciento sveikatos klausimyno 9 (PHQ-9) balų pokytis nuo pradinio).

Pacientų pasiskirstymas

Tyrimo metu buvo randomizuoti 227 pacientai, iš jų 116 pateko į esketamino grupę ir 111 pateko į placebo grupę. FAS populiaciją sudarė 114 pacientų esketamino grupėje ir 109 pacientai placebo grupėje. SAF populiaciją sudarė 115 pacientai esketamino ir 109 pacientai placebo grupėse.

Pav. 3.5.1.1. Pacientų pasiskirstymas klinikiniam tyrimo TRANSFORM-2.



Tiriamųjų charakteristika

Pacientų pradinės charakteristikos yra pateiktos **Lentelėje 3.5.3.1**. Įtraukimo kriterijai numato, jog į tyrimą įtrauktiems pacientams, buvo pasireiškęs nepakankamas atsakas į gydymą į bent vieną geriamą antidepresantą (šio DDE metu).

Pateiktose pradinėse charakteristikose esantys duomenys nurodo, kiek antidepresantų pacientais vartojo **iš viso**, o ne būtent šio epizodo gydymui. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad pagal Lietuvoje galiojančią Tvarkos aprašą, galima skirti vaistų derinius.

Taip pat atkreipiamas dėmesys, kad placebo grupės pacientai buvo vyresni, daugiau pacientų buvo diagnozuota hipertenzija prieš įtraukiant į tyrimą. Taip pat šioje grupėje daugiau pacientų, kurių šeiminėje anamnezėje buvo depresijos, nerimo sutrikimo, bipolinio sutrikimo ir piktnaudžiavimo alkoholiu. Remiantis šiais rodikliais, placebo grupės pacientai buvo vyresnio amžiaus ir su didesne rizika.

Pareiškėjas teigia, kad „ši pacientų grupė nėra įtraukta į prašomą kompensuoti indikaciją – Paraiškoje nurodyti TLK-10-AM kodai (F32.1, F32.2, F33.1 ir F33.2) koduoja vidutinio sunkumo ir sunkios depresijos epizodą bei pasikartojantį depresinį sutrikimą (vidutinio sunkumo ir sunkios depresijos epizodą) be psichozės simptomų“. Be to, preparato charakteristikų santraukoje prie „4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“ tokie pacientai yra pažymėti („Spravato reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra toliau išvardytos būklės. (<...> esama arba buvusi psichozė <...>)). Taip pat „Preparato charakteristikų santraukoje, prieš pradedant vartoti Spravato, jeigu pacientui kada nors buvo problemų dėl priklausomybės nuo vaistų, receptinių vaistų ar narkotikų, arba problemų su alkoholiu, rekomenduojama pasitarti su gydytoju“.

Taip pat Pareiškėjas nurodė, kad „EVA depresijos gydymui skirtų medicininių produktų klinikinį tyrimų gairėse rekomenduojama, kad tiriamoji pacientų populiacija indikacijos atžvilgiu būtų homogeniška: “It is highly desirable that the study population is homogenous with respect to

the indication for the dose finding and pivotal studies“. Būtent todėl šie neįtraukimo kriterijai ir naudojami daugumoje klinikinių tyrimų“.

Pareiškėjas pateikė ir pavyzdžius su kitų šiuo metu kompensuojamųjų vaistų nuo depresijos klinikinių tyrimų neįtraukimo kriterijais. Tarnyba su jais susipažino. Su paaiškinimu sutinkame.

Pradinės charakteristikos buvo panašios.

Lentelė 3.5.3.1. Pradinės pacientų charakteristikos klinikiniame tyrime TRANSFORM-2.

Characteristic	ESK-NS + OAD (N=114)	OAD + PBO-NS (N=109)	Total (N=223)
Age, mean years (SD)	44.9 (12.58)	46.4 (11.14)	45.7 (11.89)
Age category, n (%)			
18–44 years	54 (47.4)	40 (36.7)	94 (42.2)
45–64 years	60 (52.6)	69 (63.3)	129 (57.8)
Sex, n (%)			
Male	39 (34.2)	46 (42.2)	85 (38.1)
Female	75 (65.8)	63 (57.8)	138 (61.9)
Race, n (%)			
Asian	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
Black or African American	6 (5.3)	5 (4.6)	11 (4.9)
White	106 (93.0)	102 (93.6)	208 (93.3)
Multiple	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	5 (4.4)	7 (6.4)	12 (5.4)
Not Hispanic or Latino	108 (94.7)	99 (90.8)	207 (92.8)
Not reported	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Unknown	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.3)
Weight (kg), mean (SD)	79.30 (20.14)	82.67 (19.47)	80.95 (19.84)
Height (cm), mean (SD)	169.23 (10.18)	169.81 (9.95)	169.51 (10.05)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	27.5 (5.84)	28.6 (6.24)	28.1 (6.05)
BMI category (kg/m ²), n (%)			
Underweight (<18.5)	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.3)
Normal (18.5–≤25)	41 (36.0)	28 (25.7)	69 (30.9)
Overweight (25–≤30)	41 (36.0)	36 (33.0)	77 (34.5)
Obese (30–≤40)	28 (24.6)	39 (35.8)	67 (30.0)
Morbidly obese (≥40)	3 (2.6)	4 (3.7)	7 (3.1)
Employment status, n (%) ^a			
Any type of employment	68 (59.6)	63 (57.8)	131 (58.7)
Any type of unemployment	34 (29.8)	35 (32.1)	69 (30.9)
Other	12 (10.5)	11 (10.1)	23 (10.3)
Hypertension status, n (%) ^b			
Yes	18 (15.8)	27 (24.8)	45 (20.2)
No	96 (84.2)	82 (75.2)	178 (79.8)
Region, n (%)			
Europe	69 (60.5)	65 (59.6)	134 (60.1)
North America	45 (39.5)	44 (40.4)	89 (39.9)
Class of OAD, n (%)			
SNRI	77 (67.5)	75 (68.8)	152 (68.2)
SSRI	37 (32.5)	34 (31.2)	71 (31.8)
OAD, n (%)			
Duloxetine	60 (52.6)	61 (56.0)	121 (54.3)
Escitalopram	21 (18.4)	17 (15.6)	38 (17.0)
Sertraline	16 (14.0)	16 (14.7)	32 (14.3)
Venlafaxine XR	17 (14.9)	15 (13.8)	32 (14.3)
Age when diagnosed with MDD, mean years (SD)	32.1 (12.53)	35.3 (13.04)	33.7 (12.86)
MADRS total score, mean (SD)	37.0 (5.69)	37.3 (5.66)	37.1 (5.67)
Screening IDS-C ₃₀ total score, mean (SD)	46.0 (6.26)	45.7 (5.89)	45.9 (6.07)
CGI-S, mean (SD)	5.1 (0.68) ^c	5.1 (0.67)	5.1 (0.67)
CGI-S category, n (%)			
Mildly ill	0	0	0

Characteristic	ESK-NS + OAD (N=114)	OAD + PBO-NS (N=109)	Total (N=223)
Moderately ill	21 (18.4)	19 (17.4)	40 (17.9)
Markedly ill	64 (56.1)	63 (57.8)	127 (57.0)
Severely ill	27 (23.7)	26 (23.9)	53 (23.8)
Among the most extremely ill patients	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
Not assessed	1 (0.9)	0	1 (0.4)
PHQ-9 total score, mean (SD)	20.2 (3.63)	20.4 (3.74)	20.3 (3.68)
Screening C-SSRS lifetime, n (%) ^d			
No event	65 (57.0)	61 (56.0)	126 (56.5)
Suicidal ideation	40 (35.1)	34 (31.2)	74 (33.2)
Suicidal behaviour	9 (7.9)	14 (12.8)	23 (10.3)
Screening C-SSRS past 6 or 12 months, n (%) ^d			
No event	77 (67.5)	74 (67.9)	151 (67.7)
Suicidal ideation (past 6 months)	37 (32.5)	34 (31.2)	71 (31.8)
Suicidal behaviour (past 12 months) ^e	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Duration of current episode, mean weeks (SD)	111.4 (124.28)	118.0 (187.37)	114.6 (157.96)
Number of previous antidepressant medications prior to randomisation, n (%) ^{f,g}			
2	66 (57.9)	70 (64.2)	136 (61.0)
3	31 (27.2)	22 (20.2)	53 (23.8)
4	8 (7.0)	12 (11.0)	20 (9.0)
≥5	5 (4.4)	4 (3.7)	9 (4.0)
Number of major depressive episodes including current episode, n (%)			
1	15 (13.2)	14 (12.8)	29 (13.0)
2–5	81 (71.1)	78 (71.6)	159 (71.3)
6–10	16 (14.0)	15 (13.8)	31 (13.9)
>10	2 (1.8)	2 (1.8)	4 (1.8)
Family history of depression, n (%)			
Yes	51 (44.7)	56 (51.4)	107 (48.0)
No	63 (55.3)	53 (48.6)	116 (52.0)
Family history of anxiety disorder, n (%)			
Yes	10 (8.8)	16 (14.7)	27 (11.7)
No	104 (91.2)	93 (85.3)	197 (88.3)
Family history of bipolar disorder, n (%)			
Yes	8 (7.0)	11 (10.1)	19 (8.5)
No	106 (93.0)	98 (89.9)	204 (91.5)
Family history of schizophrenia, n (%)			
Yes	6 (5.3)	4 (3.7)	10 (4.5)
No	108 (94.7)	105 (96.3)	213 (95.5)
Family history of alcohol abuse, n (%)			
Yes	18 (15.8)	20 (18.3)	38 (17.0)
No	96 (84.2)	89 (81.7)	185 (83.0)
Family history of substance abuse, n (%)			
Yes	8 (7.0)	4 (3.7)	12 (5.4)
No	106 (93.0)	105 (96.3)	211 (94.6)

Rezultatai

MADRS pokytis lyginant su pradiniu esketamino grupėje buvo -21,4 balai, o placebo grupėje -17,0 balų. Skirtumas tarp grupių statistiškai reikšmingas, $p=0,010$, žr. lentelė 3.5.4.1. Tačiau skirtumas buvo mažesnis nei planuotas statistinės analizės plane (buvo planuota užfiksuoti bent 6,5 balų skirtumą). Kreiptasi į Pareiškėją papildomo paaiškinimo dėl galimo klaidingai teigiamo rezultato.

Pareiškėjas teigia, kad „Planuotas 6,5 balų skirtumas MADRS skalėje tarp ESK-NS ir PBO-NS grupių TRANSFORM-2 tyrime rėmėsi ankstesniais 2-os fazės klinikiniais tyrimais (11,12), kuriuose gydymas neefektyviu peroraliniu AD buvo tęsiamas; t. y. naujas AD nebuvo skiriamas. Šiuose tyrimuose vidutinis MADRS balų pokyčio skirtumas tarp ESK-NS (kartu su peroraliniu AD) ir PBO-NS (kartu su peroraliniu AD) 56 mg dozės grupėje buvo 7,3, o 84 mg dozės grupėje – 10,5. <...> Klaidingai teigiamo TRANSFORM-2 tyrimo rezultato tikimybę sumažino tyrimo dizainas

naudojant originalią I-o tipo (alfa) klaidos reikšmę. Ta pati I-o tipo (alfa) klaidos reikšmė (dvipusis reikšmingumo lygmuo $\alpha=0,05$) buvo naudojama ir imties dydžio apskaičiavimui, ir tyrimo rezultatų analizei. Dėl šios priežasties klaidingai teigiamo rezultato rizika buvo tinkamai suvaldyta“. Taip pat, Pareiškėjas atkreipė dėmesį, kad visuose atliktuose klinikiniuose tyrimuose su esketaminu rezultatai buvo nuoseklūs. Tarnyba su tokiu paaiškinimu sutinka. MADRS pokytis grafiškai pavaizduotas schemoje 3.5.4.2.

Lentelė 3.5.4.1: Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatai

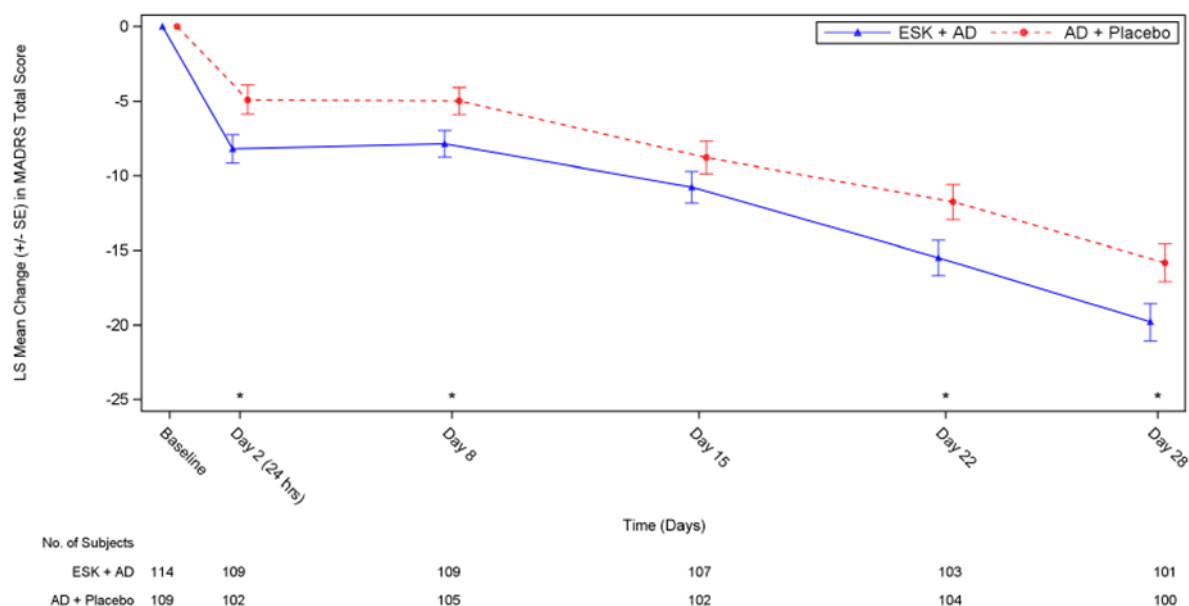
	ESK-NS + OAD N=114	OAD + PBO-NS N=109
Baseline		
N	114	109
Mean (SD)	37.0 (5.69)	37.3 (5.66)
Day 28		
N	101	100
Mean (SD)	15.5 (10.67)	20.6 (12.70)
Change from baseline to Day 28		
N	101	109
Mean (SD)	-21.4 (12.32)	-17.0 (13.88)
MMRM ^a		
Difference in LS means (SE)	-4.0 (1.69)	-
95% CI	-7.31; -0.64	-
1-sided p-value	0.010	-

Abbreviations: CI, confidence interval; ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant; LS, least squares; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MMRM, mixed-effects model using repeated measures; OAD, oral antidepressant; OAD + PBO-NS, newly initiated oral antidepressant plus placebo nasal spray; SD, standard deviation; SE, standard error; SNRI, serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

a Change from baseline was the response variable and fixed effect model terms for treatment, day, country, class of OAD (SNRI or SSRI), treatment-by-day, and baseline MADRS value were covariates.

b Change from baseline was the response variable and treatment, country, class of OAD (SNRI or SSRI), and baseline MADRS value were covariates.

Schema 3.5.4.2: MADRS bendro įverčio mažiausių kvadratų (standartinės klaidos) pokyčiai tyrimo eigoje.



Abbreviations: AD, antidepressant; ESK, esketamine; LS, least squares; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MMRM, mixed-effects model using repeated measures; SE, standard error.

Note: Change from baseline was the response variable and fixed effect model terms for treatment, day, country, class of OAD (SNRI or SSRI), treatment-by-day, and baseline MADRS value were covariates.

* 1-sided $p < 0.020$.

Antrinės baigtys:

Tyrimo protokole buvo numatytos trys svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys (angl. *key secondary endpoints*):

1. Klinikinis atsakas pasiektas antrąją dieną;
2. SDS (angl. Sheehan Disability Scale) bendras įvertis;
3. PHQ-9 (angl. Patient Health Questionnaire) bendras įvertis.

Šios vertinamosios baigtys buvo testuojamos hierarchiniu principu naudojant vienpusę alfa 0,025. Jei aukščiau hierarchijoje esanti vertinamoji baigtis nepasiekė statistinio reikšmingumo, sekančios baigtys formaliai testuojamos nebuvo. Klinikinis atsakas pasiektas antrąją dieną, buvo apibrėžtas kaip ≥ 50 proc. pagerėjimas vertinant pagal MADRS užfiksuotas 2 indukcijos periodo dieną ir besitęsiantis visas keturias periodo savaites.

Klinikinį atsaką antrąją dieną pasiekė 7,9 proc. pacientų esketamino grupėje ir 4,6 proc. pacientų placebo grupėje, šis skirtumas buvo statistiškai nereikšmingas $p = 0,161$. Todėl žemiau hierarchijoje buvusios vertinamosios baigtys formaliai testuojamos nebuvo.

Pacientų dalis pasiekusi atsaką arba remisiją po 28d. pagal MADRS

Pacientų dalis, kuri patyrė atsaką į gydymą pagal MADRS (bendro įverčio sumažėjimas ≥ 50 proc.) arba pasiekė remisiją (bendras įvertis ≤ 12) buvo skaitiškai didesnė esketamino grupėje. Atsaką į gydymą esketamino grupėje pasiekė 69,3 proc., o placebo grupėje 31,0 proc. pacientų. Remisiją pasiekė 52,5 proc. pacientų esketamino grupėje ir 31,0 proc. pacientų placebo grupėje. Testai statistiniam reikšmingumui nustatyti atlikti nebuvo, todėl nėra žinoma ar šie skirtumai yra statistiškai reikšmingi.

Pacientų praneštos baigtys

Gyvenimo kokybė buvo vertinama naudojant EQ-5D-5L klausimyną. Bendras EQ-5D-5L pokytis 28 d. lyginant su pradiniu buvo skaitiškai didesnis esketamino grupėje 0,310, nei placebo grupėje 0,235. Tačiau nėra atliktas šių rodiklių statistinis palyginimas, todėl nėra žinoma ar šis skirtumas yra statistiškai reikšmingas. Gyvenimo kokybės rezultatai pagal EQ-5D-5L klausimyną yra pateikti lentelėje 3.5.7.1

Lentelė 3.5.7.1: EQ-5D-5L rezultatai

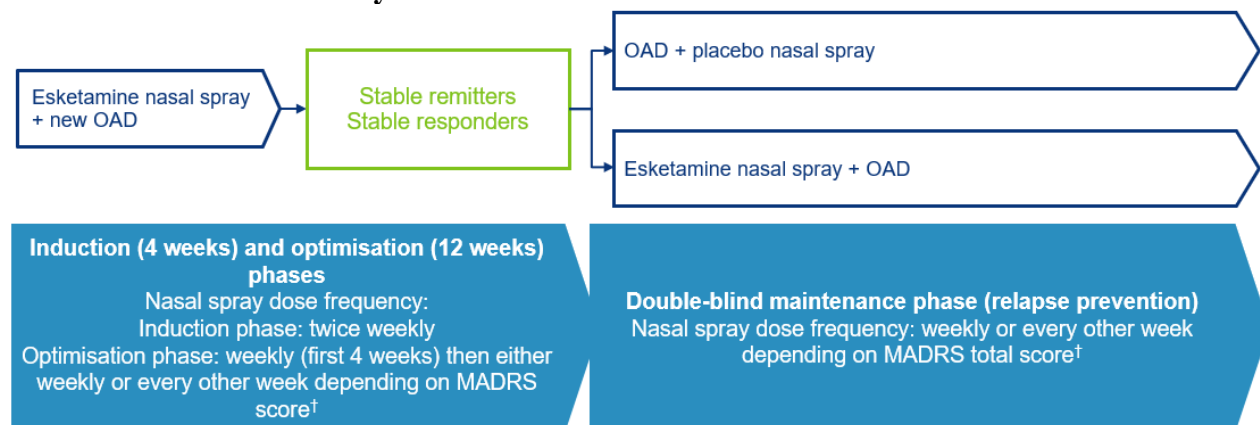
	ESK-NS + OAD N=114	OAD + PBO-NS N=109
Baseline		
N	114	109
Mean (SD)	0.530 (0.2081)	0.501 (0.2143)
Day 28		
N	104	100
Mean (SD)	0.843 (0.1407)	0.732 (0.2325)
Change from baseline to Day 28		
N	104	100
Mean (SD) change	0.310 (0.2191)	0.235 (0.2525)

Abbreviations: ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant; HSI, health status index; OAD + PBO-NS, newly initiated oral antidepressant plus placebo nasal spray; SD, standard deviation.

Klinikinis tyrimas SUSTAIN-1

SUSTAIN-1 tai randomizuotas, dvigubai aklas, daugiacentris trečios fazės klinikinis tyrimas. Pagrindinis tyrimo tikslas yra palyginti intranazalinio esketamino derinyje su geriamu antidepresantu efektyvumą su intranazaliniu placebo derinyje su geriamu antidepresantu efektyvumu nutolinant depresijos simptomų atkrytį pacientams pasiekusiems remisiją. Į tyrimą pacientai galėjo būti įtraukti tiesiogiai arba patekti iš TRANSFORM-1/2 tyrimų (iš TRANSFORM-1/2 tyrimų galėjo patekti pacientai pasiekę gydymo atsaką t. y. MADRS \geq 50 proc. sumažėjimas lyginant su pradiniu įverčiu). Tyrimo dizainas grafiškai pavaizduotas schemeje 3.7.1

Schema 3.7.1: SUSTAIN-1 tyrimo dizainas



Abbreviations: ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; OAD, oral antidepressant; OAD + PBO-NS, newly initiated oral antidepressant plus placebo nasal spray; TRD, treatment-resistant depression. † See Appendix B (p.3) for further details on ESK-NS dosing frequency.

SUSTAIN-1 was a randomised, double-blind, long-term trial in adults (aged 18–64 years) with TRD who had achieved stable remission or stable response that compared the maintenance of efficacy of continued flexibly-dosed ESK-NS + OAD treatment with that of OAD + PBO-NS. The study ended upon 84 relapses occurring. An interim analysis was performed at 30 relapses. Efficacy analyses included direct-entry patient as well as patients transferred from TRANSFORM-1 and TRANSFORM-2 who were on ESK-NS + OAD and during these studies. Patients who were on OAD + PBO-NS during TRANSFORM-1 and TRANSFORM-2 could also enter the study but these patients were only considered in safety analyses. These patients were included in SUSTAIN-1 to maintain the blinding of the ongoing acute treatment trials, TRANSFORM-1 and TRANSFORM-2, and to capture safety data for OAD + PBO-NS beyond 4 weeks.

Pagrindiniai įtraukimo kriterijai:

- 18-64 m. pacientai, kuriems diagnozuotas pasikartojantis didžiosios depresijos sutrikimas (DDS) ar trunkantis \geq 2 metus vienkartinis DDS epizodas be psichozinių reiškinių;
- Pacientams nustatyta vidutinio sunkumo – sunki (angl. *moderate-to-severe*) depresija, remiantis *Inventory of Depressive Symptomatology* lygiu 34 balams ir daugiau bei MADRS 28 balai ir daugiau;
- Neefektyvus esamo depresijos epizodo gydymas vienu ir daugiau antidepresantų (bet ne daugiau 5);

Įtraukimo kriterijai iš dalies atitinka vertinamą indikaciją, nes įtraukti pacientai, kuriems buvo nesėkmingas vienas gydymas peroraliniais antidepresantais, o GRD apibrėžimas nurodo – 2 ir daugiau. Tačiau tokie pacientai sudarė ne visą tyrimo populiaciją, o tik dalį (tie, kurie buvo tiesiogiai įtraukti).

Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai:

- Savižudiškos mintys su ketinimu tai įvykdyti per pastaruosius 6 mėnesius arba suicidinis elgesys pastaruosius metus;

- DDS su psichoze, bipolinio ar panašaus sutrikimo diagnozė, ribinis, asocialus, histrioninis ar narcisistinis asmenybės sutrikimas, esamas obsesinis-kompulsinis sindromas, protinė negalia, autizmo spektro sutrikimas;
- Per pastaruosius metus vidutinio sunkumo ar sunkus medžiagų vartojimo sutrikimas;
- Teigiamas šlapimo testas, tiriant specifinius vaistus dėl piktnaudžiavimo

Skirtas gydymas SUSTAIN-1 tyrimo metu grafiškai pavaizduotas schemeje 3.9.1

Tyrimas susidėjo iš 5 periodų:

1. Pacientų atrankos/stebėjimo periodas (angl. screening/prospective observational phase). Šio periodo trukmė 4 sav., pasibaigus šiam periodui pacientai atitinkantys įtraukimo kriterijus buvo randomizuojami ir įtraukiami į atvirą indukcijos periodą

2. Indukcijos periodas. Šio periodo metu pacientams buvo skiriamas intranazalinis esketaminas du kartus per savaitę (56 mg ar 84 mg), kartu su naujai paskirtu geriamu antidepresantu, periodo trukmė 4 sav.

3. Optimizacijos periodas. 12 sav. periodas. Į šį periodą patenka pacientai, kurie pasiekė atsaką indukcijos periodo metu, arba pasiekę atsaką pacientai iš TRANSFORM-1/2 tyrimų. Esketamino dozės koreguoti šio periodo metu nebuvo galima t. y. dozė turėjo išlikti arba 56 mg arba 84 mg priklausomai nuo to, su kokia doze buvo baigtas indukcijos periodas. Tačiau buvo retinamas esketamino skyrimas iki vienos dozės per savaitę pirmas 4 periodo savaites. Vėlesnėmis savaitėmis esketaminas (arba placebo) galėjo būti skiriamas ir kas antrą savaitę priklausomai nuo ligos sunkumo

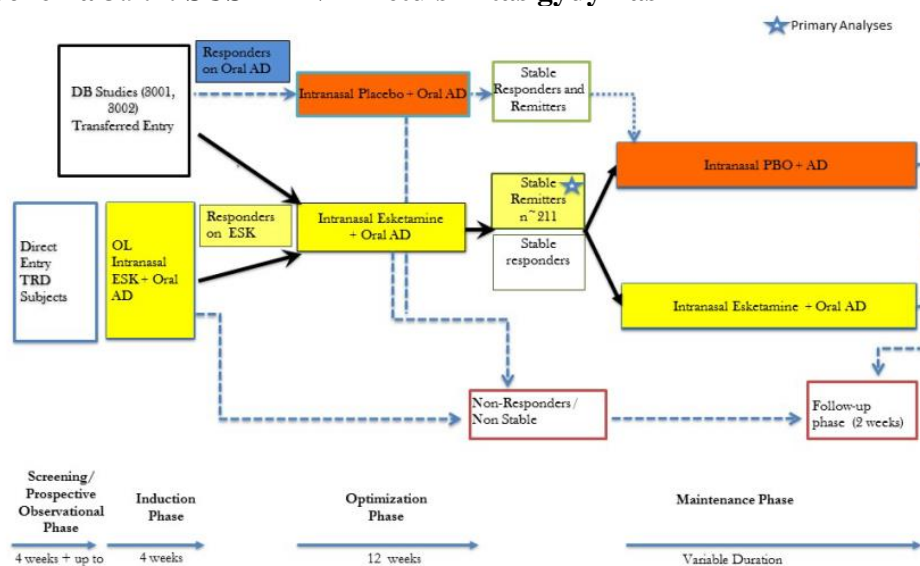
4. Palaikomasis periodas. Pacientai liko šiame periode iki atkryčio arba studijos pabaigos.

a. Pacientai pasiekę stabilią remisiją (MADRS bendras įvertis ≤ 12 bent tris iš paskutinių keturių optimizacijos periodo savaičių) **ARBA** stabilų atsaką (MADRS bendras įvertis sumažėjo ≥ 50 proc. ir išliko bent dvi paskutines optimizacijos periodo savaites) buvo randomizuoti į dvi grupes: arba toliau tęsti esketaminą ir geriamą antidepresantą, arba nutraukti esketaminą (šiems pacientams paskirtas placebo) ir tęsti geriamą antidepresantą. Randomizacija atlikta santykiu, 1:1.

b. Pacientai į tyrimą patekę iš TRANSFORM-1/2 tyrimų, kuriems buvo skirtas placebo ir geriamas antidepresantas ir kurie pasiekė stabilų atsaką arba remisiją toliau tęsė paskirtą gydymą t.y. jie į kitas gydymo grupes randomizuoti nebuvo

5. Stebėjimo periodas. 2 sav.

Schema 3.9.1: SUSTAIN-1 metu skirtas gydymas



AD = antidepressant; DB = double-blind; ESK = esketamine; OL = open-label; PBO = placebo; TRD = treatment-resistant depression.

The study was to end when a maximum of 84 relapses were reached. An interim analysis was to be performed at 30 relapses.

Pagrindinė vertinamoji baigtis

Laikas nuo randomizacijos (patenkant į palaikomojo gydymo periodą) iki ligos atkryčio. Ligos atkrytis buvo apibrėžimas kaip: MADRS įvertis 22 b. arba daugiau užfiksuotas dviejų vertinimų metu (skirtumas tarp vertinimų 5-15 d.) ARBA hospitalizacija dėl depresijos blogėjimo ARBA bet koks įvykis kuris gali būti traktuojamas kaip ligos atkrytis pvz. Hospitalizacija dėl suicido profilaktikos, atliktas suicidas.

Atsižvelgiant į tai, kad esketaminas gali sukelti disociatyvinius šalutinius reiškinius, kurie galėjo panaikinti vertintojo aklumą skiriamam gydymui, ir lemti šališkumą vertinant MADRS, pagrindinę vertinamąją vertino nepriklausoma atkryčių sprendimo komisija (angl. *relapse adjudication committee*).

Statistinės analizės ypatumai

Pagrindinė ir antrinė efektyvumo vertinamosios baigtys buvo vertintos naudojant šias dvi populiacijas:

1. Pacientai, kurie pasiekė **stabilią remisiją** optimizacijos periodo pabaigoje, ir kuriems buvo atliktas bent vienas intranazalinis tiriamojo medikamento arba placebo įpurškimas **IR** kurie suvartojo bent vieną geriamojo antidepresanto dozę palaikomojo gydymo periode (toliau FASR)
2. Pacientai, kurie pasiekė **stabilų atsaką** optimizacijos periodo pabaigoje, ir kuriems buvo atliktas bent vienas intranazalinis tiriamojo medikamento arba placebo įpurškimas **IR** kurie suvartojo bent vieną geriamojo antidepresanto dozę palaikomojo gydymo periode (toliau FASA)

Saugumui vertinti buvo naudojamos **šešios** skirtingos pacientų populiacijos, CSR duomenys pateikti šiai saugumo populiacijai:

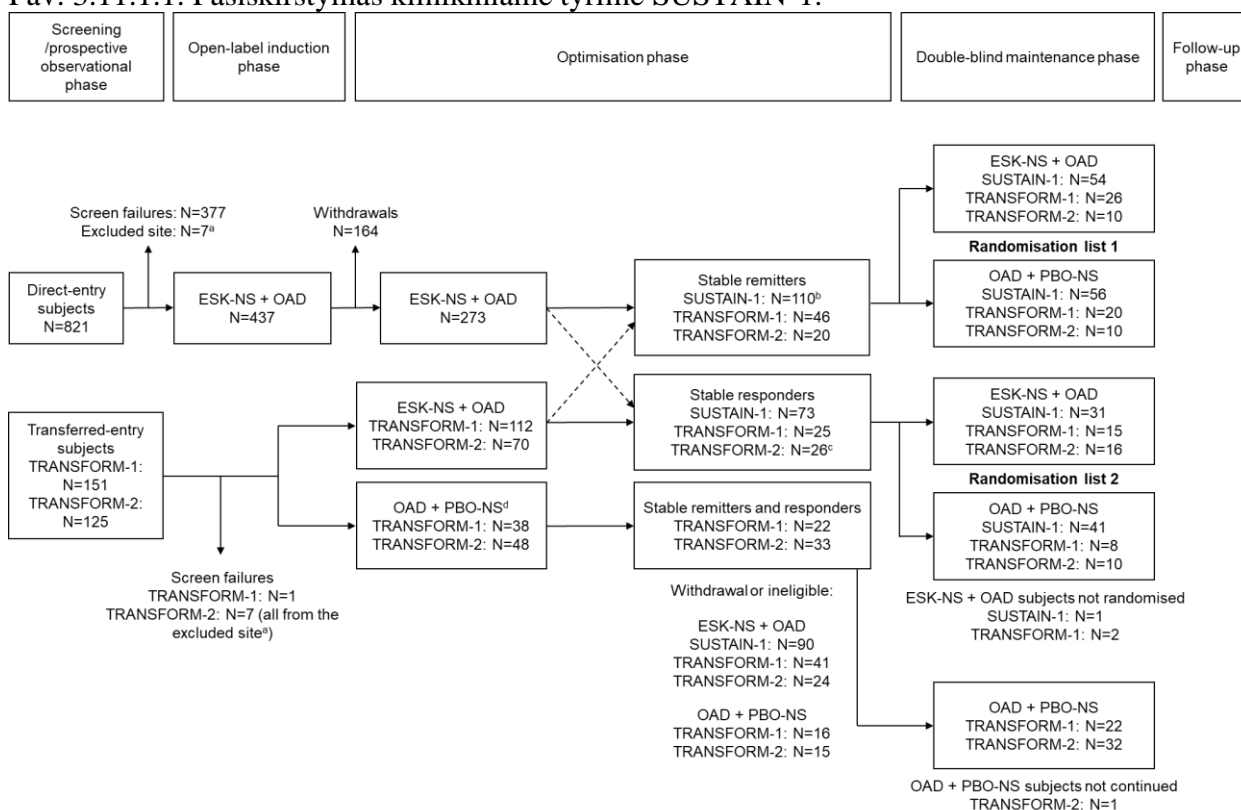
Pacientai, kurie pasiekė **stabilią remisiją** optimizacijos periodo pabaigoje, ir kuriems buvo atliktas bent vienas intranazalinis tiriamojo medikamento arba placebo įpurškimas **ARBA** kurie suvartojo bent vieną geriamojo antidepresanto dozę palaikomojo gydymo periode (angl. *full analysis set*, toliau FAS).

Numatyta įtraukti apie 211 pacientų. 84 atkryčiai buvo reikalingi, norint su 90 proc. galia nustatyti rizikos santykį (angl. *hazard ratio*) 0,493 tarp esketamino ir placebo, taikant dvipusę alfa 0,05, lyginant ESK ir antidepresanto gr. prieš placebo ir antidepresanto gr. Skirtumas tarp grupių buvo analizuotas *log-rank* testu. RS ir 95 proc. pasikliautini intervalai (PI) buvo apskaičiuoti pacientams, kurie pasiekė stabilią remisiją ir *Cox* proporcinis rizikos regresijos modelis – tiems, kurie pasiekė stabilų atsaką.

Pacientų pasiskirstymas

Į SUSTAIN-1 tiesiogiai įtraukti 437 pacientai ir 268 pacientai pateko iš TRANSFORM-1 ir TRANSFORM-2. Optimizacijos periodo pabaigoje stabilų atsaką buvo pasiekę 124 pacientai, o stabilią remisiją 175 pacientai. Stabilų atsaką arba remisiją pasiekę pacientai buvo randomizuoti į grupes gaunančias esketaminą arba placebo palaikomojo gydymo periode.

Pav. 3.11.1.1. Pasiskirstymas klinikiniame tyrime SUSTAIN-1.

Tiriamųjų charakteristika

Abiejose grupėse (tiek stabilios remisijos, tiek stabilaus atsako) pradinės pacientų charakteristikos ESK gr. ir placebo gr. buvo panašios.

Lentelė 3.11.3.1: Pradinės pacientų charakteristikos SUSTAIN-1 klinikiniame tyrime

Characteristic	All enrolled analysis set (N=705)	Full (stable remitters ^a) analysis set			Full (stable responders ^b) analysis set		
		ESK-NS + OAD (N=90)	OAD + PBO-NS (N=86)	Total (N=176)	ESK-NS + OAD (N=62)	OAD + PBO-NS (N=59)	Total (N=121)
Age, mean years (SD)	46.1 (11.10)	45.4 (12.12)	46.2 (11.16)	45.8 (11.64)	47.2 (11.00)	46.7 (9.76)	47.0 (10.37)
Age category, n (%)							
18–44 years	292 (41.4)	38 (42.2)	37 (43.0)	75 (42.6)	23 (37.1)	24 (40.7)	47 (38.8)
45–64 years	413 (58.6)	52 (57.8)	49 (57.0)	101 (57.4)	39 (62.9)	35 (59.3)	74 (61.2)
Sex, n (%)							
Male	248 (35.2)	32 (35.6)	27 (31.4)	59 (33.5)	24 (38.7)	17 (28.8)	41 (33.9)
Female	457 (64.8)	58 (64.4)	59 (68.6)	117 (66.5)	38 (61.3)	42 (71.2)	80 (66.1)
Race, n (%)							
American Indian or	1 (0.1)	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0

<i>Alaskan Native</i>							
<i>Asian</i>	3 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.8)
<i>Black or African American</i>	31 (4.4)	4 (4.4)	6 (7.0)	10 (5.7)	2 (3.2)	1 (1.7)	3 (2.5)
<i>White</i>	635 (90.1)	80 (88.9)	76 (88.4)	156 (88.6)	57 (91.9)	55 (93.2)	112 (92.6)
<i>Multiple</i>	4 (0.6)	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0	1 (1.7)	1 (0.8)
<i>Not reported</i>	9 (1.3)	3 (3.3)	2 (2.3)	5 (2.8)	0	0	0
<i>Other</i>	22 (3.1)	0	0	0	3 (4.8)	1 (1.7)	4 (3.3)
Ethnicity, n (%)							
<i>Hispanic or Latino</i>	94 (13.3)	14 (15.6)	12 (14.0)	26 (14.8)	8 (12.9)	9 (15.3)	17 (14.0)
<i>Not Hispanic or Latino</i>	600 (85.1)	73 (81.1)	72 (83.7)	145 (82.4)	54 (87.1)	50 (84.7)	104 (86.0)
<i>Not reported</i>	10 (1.4)	3 (3.3)	2 (2.3)	5 (2.8)	0	0	0
<i>Unknown</i>	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Weight (kg), mean (SD)	81.61 (19.41)	82.78 (19.55)	84.21 (20.78)	83.48 (20.12)	83.30 (21.15)	81.26 (20.38)	82.31 (20.72)
Height (cm), mean (SD)	168.88 (10.19)	169.05 (11.33)	168.60 (9.67)	168.83 (10.53)	169.60 (9.43)	168.83 (8.85)	169.23 (9.12)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	28.6 (6.23)	28.9 (5.75)	29.5 (6.26)	29.2 (6.00)	28.8 (6.42)	28.5 (6.55)	28.6 (6.46)
BMI category (kg/m²), n (%)							
<i>Underweight (<18.5)</i>	6 (0.9)	2 (2.2)	0	2 (1.1)	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (1.7)
<i>Normal (18.5–≤25)</i>	195 (27.7)	19 (21.1)	18 (20.9)	37 (21.0)	17 (27.4)	20 (33.9)	37 (30.6)
<i>Overweight (25–≤30)</i>	259 (36.7)	32 (35.6)	33 (38.4)	65 (36.9)	23 (37.1)	17 (28.8)	40 (33.1)
<i>Obese (30–≤40)</i>	212 (30.1)	33 (36.7)	30 (34.9)	63 (35.8)	19 (30.6)	18 (30.5)	37 (30.6)
<i>Morbidly obese (≥40)</i>	33 (4.7)	4 (4.4)	5 (5.8)	9 (5.1)	2 (3.2)	3 (5.1)	5 (4.1)
Employment status, n (%)^c							
<i>Any type of employment</i>	448 (63.5)	57 (63.3)	54 (62.8)	111 (63.1)	43 (69.4)	40 (67.8)	83 (68.6)
<i>Any type of unemployment</i>	180 (25.5)	23 (25.6)	19 (22.1)	42 (23.9)	13 (21.0)	14 (23.7)	27 (22.3)
<i>Other</i>	77 (10.9)	10 (11.1)	13 (15.1)	23 (13.1)	6 (9.7)	5 (8.5)	11 (9.1)
Hypertension status, n (%)^d							
<i>Yes</i>	147 (20.9)	23 (25.6)	19 (22.1)	42 (23.9)	11 (17.7)	9 (15.3)	20 (16.5)
<i>No</i>	558 (79.1)	67 (74.4)	67 (77.9)	134 (76.1)	51 (82.3)	50 (84.7)	101 (83.5)

Region, n (%)							
<i>Europe</i>	411 (58.3)	52 (57.8)	50 (58.1)	102 (58.0)	34 (54.8)	35 (59.3)	69 (57.0)
<i>North America</i>	195 (27.7)	22 (24.4)	20 (23.3)	42 (23.9)	18 (29.0)	16 (27.1)	34 (28.1)
<i>Other</i>	99 (14.0)	16 (17.8)	16 (18.6)	32 (18.2)	10 (16.1)	8 (13.6)	18 (14.9)
Class of OAD, n (%)							
<i>SNRI</i>	440 (62.9) ^e	62 (68.9)	58 (67.4)	120 (68.2)	35 (56.5)	36 (61.0)	71 (58.7)
<i>SSRI</i>	259 (37.1) ^e	28 (31.1)	28 (32.6)	56 (31.8)	27 (43.5)	23 (39.0)	50 (41.3)
OAD, n (%)							
<i>Duloxetine</i>	323 (46.2) ^e	47 (52.2)	38 (44.2)	85 (48.3)	27 (43.5)	30 (50.8)	57 (47.1)
<i>Escitalopram</i>	128 (18.3) ^e	13 (14.4)	14 (16.3)	27 (15.3)	17 (27.4)	10 (16.9)	27 (22.3)
<i>Sertraline</i>	130 (18.6) ^e	15 (16.7)	14 (16.3)	29 (16.5)	10 (16.1)	13 (22.)	23 (19.0)
<i>Venlafaxine XR</i>	118 (16.9) ^e	15 (16.7)	20 (23.3)	35 (19.9)	8 (12.9)	6 (10.2)	14 (11.6)
Age when diagnosed with MDD, mean years (SD)	32.7 (11.70)	32.5 (11.42)	33.4 (11.41)	32.9 (11.39)	36.2 (13.25)	34.0 (10.54)	35.1 (12.01)
MADRS total score, mean (SD)	37.9 (5.50)	37.4 (5.20)	37.6 (4.66)	37.5 (4.93)	40.1 (5.56)	38.9 (4.92)	39.5 (5.27)
Screening IDS-C30 total score, mean (SD)	47.2 (7.26)	46.9 (6.24)	47.7 (7.77)	47.3 (7.02)	47.9 (7.75)	48.6 (7.46)	48.2 (7.59)
CGI-S, mean (SD)	5.1 (0.66)	5.1 (0.69)	5.1 (0.71)	5.1 (0.70)	5.3 (0.72)	5.1 (0.64)	5.2 (0.68)
CGI-S category, n (%)							
<i>Normal, not at all ill</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>Borderline mentally ill</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>Mildly ill</i>	2 (0.3)	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0
<i>Moderately ill</i>	98 (13.9)	18 (20.0)	13 (15.1)	31 (17.6)	9 (14.5)	9 (15.3)	18 (14.9)
<i>Markedly ill</i>	412 (58.4)	47 (52.2)	51 (59.3)	98 (55.7)	29 (46.8)	35 (59.3)	64 (52.9)
<i>Severely ill</i>	187 (26.5)	25 (27.8)	19 (22.1)	44 (25.0)	23 (37.1)	15 (25.4)	38 (31.4)
<i>Among the most extremely ill patients</i>	6 (0.9)	0	2 (2.3)	2 (1.1)	1 (1.6)	0	1 (0.8)

PHQ-9 total score, mean (SD)	19.9 (4.18)	19.2 (4.16)	19.8 (3.43)	19.5 (3.82)	20.5 (4.12)	20.4 (4.15)	20.4 (4.12)
Screening C-SSRS lifetime, n (%) ^f							
<i>No event</i>	407 (57.7)	64 (71.1)	62 (72.1)	126 (71.6)	36 (58.1)	39 (66.1)	75 (62.0)
<i>Suicidal ideation</i>	193 (27.4)	19 (21.1)	17 (19.8)	36 (20.5)	16 (25.8)	11 (18.6)	27 (22.3)
<i>Suicidal behaviour</i>	105 (14.9)	7 (7.8)	7 (8.1)	14 (8.0)	10 (16.1)	9 (15.3)	19 (15.7)
Screening C-SSRS past 6 or 12 months, n (%) ^f							
<i>No event</i>	499 (70.8)	72 (80.0)	72 (83.7)	144 (81.8)	42 (67.7)	45 (76.3)	87 (71.9)
<i>Suicidal ideation (past 6 months)</i>	205 (29.1)	18 (20.0)	14 (16.3)	32 (18.2)	20 (32.3)	14 (23.7)	34 (28.1)
<i>Suicidal behaviour (past 12 months)</i>	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Duration of current episode, mean weeks (SD)	132.2 (209.18)	112.2 (171.30)	110.5 (147.41)	111.4 (159.62)	121.6 (193.85)	141.8 (254.43)	131.4 (224.71)
Number of previous antidepressant medications prior to study entry, n (%) ^g							
2	248 (57.7) ^h	60 (66.7)	53 (61.6)	113 (64.2)	34 (54.8)	31 (52.5)	65 (53.7)
3	111 (25.8) ^h	16 (17.8)	20 (23.3)	36 (20.5)	21 (33.9)	20 (33.9)	41 (33.9)
4	39 (9.1) ^h	8 (8.9)	7 (8.1)	15 (8.5)	5 (8.1)	3 (5.1)	8 (6.6)
≥5	20 (4.7) ^h	3 (3.3)	1 (1.2)	4 (2.3)	1 (1.6)	4 (6.8)	5 (4.1)
Number of major depressive episodes including current episode, n (%)							
1	83 (11.8) ⁱ	10 (11.1)	9 (10.5)	19 (10.8)	7 (11.3)	6 (10.2)	13 (10.7)
2–5	454 (64.5) ⁱ	62 (68.9)	60 (69.8)	122 (69.3)	41 (66.1)	42 (71.2)	83 (68.6)
6–10	122 (17.3) ⁱ	8 (8.9)	12 (14.0)	20 (11.4)	8 (12.9)	9 (15.3)	17 (14.0)
>10	45 (6.4) ⁱ	10 (11.1)	5 (5.8)	15 (8.5)	6 (9.7)	2 (3.4)	8 (6.6)
Family history of depression, n (%)							
<i>Yes</i>	318 (45.1)	39 (43.3)	36 (41.9)	75 (42.6)	30 (48.4)	21 (35.6)	51 (42.1)
<i>No</i>	387 (54.9)	51 (56.7)	50 (58.1)	101 (57.4)	32 (51.6)	38 (64.4)	70 (57.9)
Family history of anxiety disorder, n (%)							
<i>Yes</i>	64 (9.1)	5 (5.6)	4 (4.7)	9 (5.1)	5 (8.1)	1 (1.7)	6 (5.0)
<i>No</i>	641 (90.9)	85 (94.4)	82 (95.3)	167 (94.9)	57 (91.9)	58 (98.3)	115 (95.0)
Family history of bipolar disorder, n (%)							
<i>Yes</i>	46 (6.5)	7 (7.8)	5 (5.8)	12 (6.8)	4 (6.5)	2 (3.4)	6 (5.0)

<i>No</i>	659 (93.5)	83 (92.2)	81 (94.2)	164 (93.2)	58 (93.5)	57 (96.6)	115 (95.0)
Family history of schizophrenia, n (%)							
<i>Yes</i>	28 (4.0)	4 (4.4)	1 (1.2)	5 (2.8)	1 (1.6)	3 (5.1)	4 (3.3)
<i>No</i>	677 (96.0)	86 (95.6)	85 (98.8)	171 (97.2)	61 (98.4)	56 (94.9)	117 (96.7)
Family history of alcohol abuse, n (%)							
<i>Yes</i>	95 (13.5)	7 (7.8)	9 (10.5)	16 (9.1)	6 (9.7)	12 (20.3)	18 (14.9)
<i>No</i>	610 (86.5)	83 (92.2)	77 (89.5)	160 (90.9)	56 (90.3)	47 (79.7)	103 (85.1)
Family history of substance abuse, n (%)							
<i>Yes</i>	29 (4.1)	2 (2.2)	6 (7.0)	8 (4.5)	5 (8.1)	0	5 (4.1)
<i>No</i>	676 (95.9)	88 (97.8)	80 (93.0)	168 (95.5)	57 (91.9)	59 (100.0)	116 (95.9)

Abbreviations: BMI, Body Mass Index; CGI-S, Clinical Global Impression – Severity; C-SSRS, Columbia – Suicide Severity Rating Scale; ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant; IDS-C30, Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician-rated, 30-item scale; IND, induction; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MDD, major depressive disorder; MGH-ATRQ, Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire; OAD, oral antidepressant; OAD + PBO-NS, newly initiated oral antidepressant plus placebo nasal spray; PHQ-9, Patient Health Questionnaire – 9 questions; SD, standard deviation; SNRI, serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; XR, extended release.

a Stable remission was defined as a MADRS total score ≤ 12 for at least three of the last four weeks of the optimisation phase, with one excursion of a MADRS total score > 12 or one missing MADRS assessment permitted at Week 13 or Week 14 of the optimisation phase only.

b Stable response was defined as a $\geq 50\%$ reduction in the MADRS total score from baseline (Day 1 of the induction phase, prior to the first nasal spray dose) in each of the last two weeks of the optimisation phase, but without meeting criteria for stable remission.

c Any type of employment included: any category containing “employed,” sheltered work, housewife or dependent husband, and student. Any type of unemployment included: any category containing “unemployed.” Other included: retired and no information available.

d Hypertension status was classified as “Yes” if hypertension was recorded in the patient’s medical history.

e N=699.

f C-SSRS category: No event = 0; Suicidal ideation = 1, 2, 3, 4, 5; Suicidal behaviour = 6, 7, 8, 9, 10.

g Referring to the number of antidepressant medications with non-response (defined as $\leq 25\%$ improvement in MGH-ATRQ) taken for ≥ 6 weeks during the current episode. Patients not accounted for in this baseline measure were determined to have failed at least two OADs based on other data in the database.

h N=430 (Full [IND] analysis set).

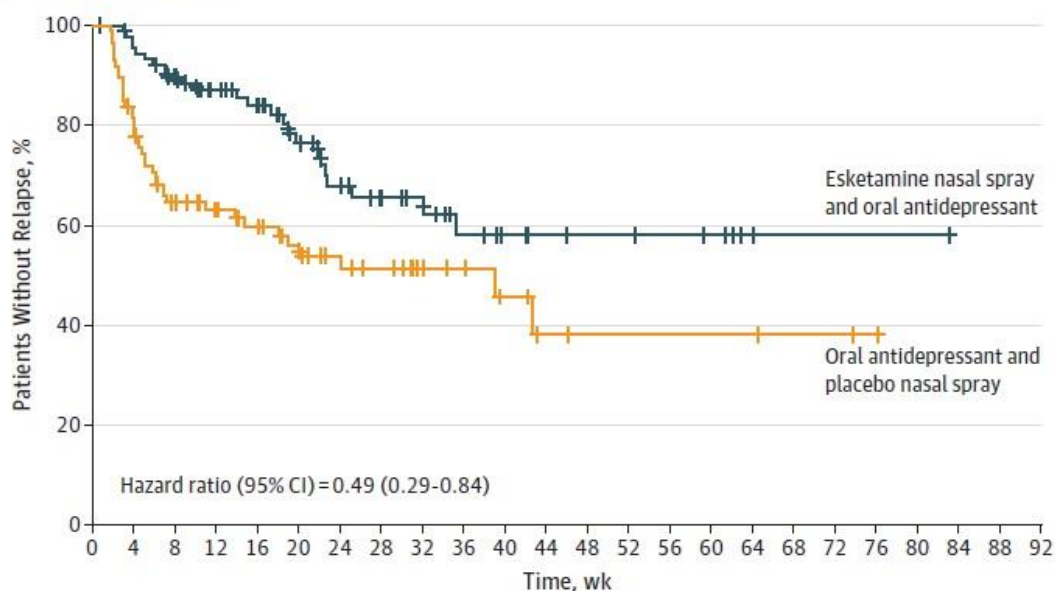
i N=704.

Rezultatai

Atkrytį patyrė 26,7 proc. pacientų esketamino grupėje ir 45,3 proc. pacientų placebo grupėje, HR 0,49 (95 proc. PI 0,29 – 0,84), dvipusė $p=0,003$. Laiko iki atkryčio mediana esketamino grupėje buvo nepasiekta, o placebo grupėje buvo 273,0 dienos. Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatai yra pateikiami lentelėje 3.11.4.1. *Kaplan-Meyer* kreivės vaizduojančios pacientus, kurie nepatyrė atkryčio yra pateiktos schemoje 3.11.4.2.

Lentelė 3.11.4.1: Atkryčių dažnis pacientams, kurie buvo pasiekę stabilią remisiją

	ESK-NS + OAD N=90	OAD + PBO-NS N=86
Time to relapse (days) ^a		
Patients assessed, n (%)	90	86
Patients censored, n (%)	66 (73.3)	47 (54.7)
Relapses, n (%)	24 (26.7)	39 (45.3)
25 th percentile (95% CI)	153.0 (105.0; 225.0)	33.0 (22.0; 48.0)
Median (95% CI)	NE	273.0 (97.0; NE)
75 th percentile (95% CI)	NE	NE
HR (95% CI) ^b	0.49 (0.29; 0.84)	-
2-sided p-value ^c	0.003	-

Schema 3.11.4.2: Pacientai pasiekę stabilią remisiją ir nepatyrę atkryčio**A** Patients who achieved stable remission

No. at risk

Esketamine nasal spray and oral antidepressant	90	84	74	58	53	39	31	25	20	14	10	8	7	7	6	5	2	1	1	1	1	0
Oral antidepressant and placebo nasal spray	86	69	52	41	34	28	22	19	12	10	7	4	3	3	3	3	3	2	2	1	0	0

Kitos antrinės baigtys

Pacientai esketamino grupėje pasiekę stabilų atsaką (bet nepasiekę remisijos) į gydymą pagal MADRS, rečiau patyrė atkryčius nei pacientai placebo grupėje. Atkryčiai esketamino grupėje buvo užfiksuoti 25,8 proc. pacientų, tuo tarpu placebo grupėje atkryčiai buvo užfiksuoti 57,6 proc. pacientų. Laikas iki atkryčio placebo grupėje buvo 88 dienos, o esketamino grupėje 635 dienos (žr. lentelę 3.11.6.1).

Lentelė 3.11.6.1: Pacientų pasiekusių atsaką į gydymą, atkryčių dažnis

	ESK-NS + OAD N=62	OAD + PBO-NS N=59
Time to relapse (days) ^a		
Patients assessed, n (%)	62 (100.0)	59 (100.0)

	ESK-NS + OAD N=62	OAD + PBO-NS N=59
Patients censored, n (%)	46 (74.2)	25 (42.4)
Relapses, n (%)	16 (25.8)	34 (57.6)
25 th percentile (95% CI)	217.0 (56.0; 635.0)	24.0 (17.0; 46.0)
Median (95% CI)	635.0 (264.0; 635.0)	88.0 (46.0; 196.0)
75 th percentile (95% CI)	635.0 (NE)	NE
HR (95% CI) ^b	0.30 (0.16; 0.55)	
2-sided p-value ^c	<0.001	

Abbreviations: CI, confidence interval; ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant; HR, hazard ratio; NE, not estimable; OAD + PBO-NS, newly initiated oral antidepressant plus placebo nasal spray.

^a Based on Kaplan-Meier product limit estimates.

^b Regression analysis of survival data based on Cox proportional hazards model with treatment as a factor.

^c Log-rank test.

Lentelė 3.11.6.2: Kitos antrinės vertinamosios baigtys

	Full (stable remitters) analysis set N=176		Full (stable responders) analysis set N=121	
	ESK-NS + OAD N=90	OAD + PBO-NS N=86	ESK-NS + OAD N=62	OAD + PBO-NS N=59
Change in MADRS total score over the duration of the maintenance phase, LOCF				
N	89	86	62	59
Mean (SD) change	7.5 (11.59)	12.5 (13.63)	4.4 (11.38)	11.4 (12.00)
ANCOVA ^a				
Difference in LS means (SE)	-5.2 (1.82)	-	-7.4 (1.95)	-
95% CI	-8.7; -1.58	-	-11.30; -3.55	-
2-sided p-value ^b	0.005	-	<0.001	-
Change in PHQ-9 total score over the duration of the maintenance phase, LOCF				
N	89	86	61	58
Mean (SD) change	3.3 (5.58)	5.9 (7.09)	1.7 (5.02)	4.7 (5.48)
ANCOVA ^a				
Difference in LS means (SE)	-2.4 (0.90)	-	-3.0 (0.93)	-
95% CI	-4.20; -0.65	-	-4.87; -1.18	-
2-sided p-value ^b	0.008	-	0.002	-
Change in SDS total score over the duration of the maintenance phase, LOCF				
N	82	77	58	53
Mean (SD) change	4.7 (7.34)	7.2 (10.44)	2.2 (6.63)	6.8 (7.64)
ANCOVA ^a				
Difference in LS means (SE)	-2.9 (1.30)	-	-4.7 (1.31)	-
95% CI	-5.51; -0.38	-	-7.30; -2.10	-
2-sided p-value ^b	0.025	-	<0.001	-
Change in CGI-S total score over the duration of the maintenance phase, LOCF				
N	89	86	62	58
Median (range) change	0.0 (-3; 4)	1.0 (-2; 5)	0.0 (-2; 4)	1.0 (-3; 5)

ANCOVA ^a				
2-sided p-value	0.055	-	0.002	-
Change in GAD-7 total score over the duration of the maintenance phase, LOCF				
N	89	86	61	58
Mean (SD) change	2.2 (4.45)	4.0 (5.93)	1.4 (3.76)	2.6 (4.26)
ANCOVA ^a				
Difference in LS means (SE)	-1.7 (0.72)	-	-1.1 (0.72)	-
95% CI	-3.12; -0.28	-	-2.56; 0.31	-
2-sided p-value ^b	0.020	-	0.123	-

Abbreviations: ANCOVA; analysis of covariance; CGI-S, Clinical Global Impression – Severity; CI, confidence interval; ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant; GAD-7, Generalised Anxiety Disorder – 7-item scale; LOCF, last observation carried forward; LS, least squares; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; OAD + PBO-NS, newly initiated oral antidepressant plus placebo nasal spray; PHQ-9, Patient Health Questionnaire – 9 questions; SD, standard deviation; SDS, Sheehan Disability Scale; SE, standard error.

a Change from baseline was the response variable and treatment, country, and baseline value were covariates.

b p-value is descriptive and not inferential as there was no multiplicity adjustment to control for type I error for this endpoint.

Pacientų praneštos baigtys

Gyvenimo kokybė buvo vertinama remiantis klausimynu EQ-5D-5L. Rezultatai pateikti lentelėje 3.11.7.1. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp esketamino ir placebo grupių nenustatyta.

Lentelė 3.11.7.1: Gyvenimo kokybė vertinant pagal EQ-5D-5L klausimą

	Full (stable remitters) analysis set N=176		Full (stable responders) analysis set N=121	
	ESK-NS + OAD N=90	OAD + PBO-NS N=86	ESK-NS + OAD N=62	OAD + PBO-NS N=59
Baseline (of maintenance phase)				
N	90	86	62	59
Mean (SD)	0.925 (0.0440)	0.918 (0.0422)	0.877 (0.0664)	0.875 (0.0796)
End of maintenance phase				
N	88	86	61	58
Mean (SD)	0.857 (0.1275)	0.822 (0.1442)	0.855 (0.0880)	0.802 (0.1292)
Change from baseline				
N	88	86	61	58
Mean (SD)	-0.067 (0.1180)	-0.096 (0.1484)	-0.023 (0.0753)	-0.073 (0.1383)

Abbreviations: ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant; HSI, health status index; OAD + PBO-NS, newly initiated oral antidepressant plus placebo nasal spray; SD, standard deviation.

Tęstiniai tyrimai

Klinikinis tyrimas TRANSFORM-3

Tai 3 fazės, daugiacentris, randomizuotas, aklas klinikinis tyrimas, kurio tikslas buvo įvertinti esketaminą vyresnių pacientų populiacijoje (65m. ir vyresni), gydant rezistentišką depresiją. Tyrimo dizainas ir pagrindinė vertinamoji baigtis (MADRS pokytis nuo pradinių rezultatų iki 28d) buvo iš esmės analogiški TRANSFORM-2 klinikiniam tyrimui. Buvo lygintas gydymas esketaminu ir naujai paskirtu antidepressantu (esketamino grupė, N=72) su placebo ir naujai paskirtu antidepressantu (placebo grupė, N=65). Pagrindinė vertinamoji baigtis tarp esketamino ir placebo grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (naudota vienpusė alfa 0,025), žr. Lentelė 3.12.2.

Lentelė 3.12.2: TRANSFORM-3 rezultatai

Endpoint	ESK-NS + OAD N=72	OAD + PBO-NS N=65
MADRS		
Mean (SD) CFB to Day 28 (OC)	-10.0 (12.74) (n=63)	-6.3 (8.86) (n=60)
Diff in LS means vs PBO (95% CI; 1-sided p-value; MMRM) ^a	-3.6 (-7.20, -0.07; p=0.029)	-
Responder (based on MADRS) at Day 28, n/N (%) (OC)	17/63 (27.0)	8/60 (13.3)
Remitter (based on MADRS) at Day 28, n/N (%) (OC)	11/63 (17.5)	4/60 (6.7)
SDS		
Mean (SD) CFB to Day 28 (OC)	-7.9 (n=29)	-3.4 (n=32)
Diff in LS means vs OAD + PBO-NS (95% CI; 1-sided p-value; MMRM) ^a	-4.6 (-8.21, -0.94; p=0.007)	-
Responder (based on SDS) at Day 28 of induction, n/N (%)	15/44 (34.1)	10/44 (22.7)
Remitter (based on SDS) at Day 28 of induction, n/N (%)	7/44 (15.9)	2/44 (4.5)
PHQ-9		
Mean (SD) CFB to Day 28 (OC)	-6.7 (n=64)	-3.9 (n=57)
Diff in LS means vs OAD + PBO-NS (95% CI; 1-sided p-value; MMRM) ^a	-2.8 (-5.08, -0.48; p=0.009)	-
CGI-S		
Median (range) CFB to Day 28 (OC)	-1.0 (-4; 1) (n=64)	0.0 (-4, 1) (n=60)
1-sided p-value vs OAD + PBO-NS (ANCOVA) ^b	0.002	-
EQ-5D-5L		
Mean (SD) change in HSI from baseline to Day 28 (OC)	0.086 (0.2674) (n=65)	0.041 (0.2074) (n=59)

6. PALYGINAMOJO SAUGUMO SANTRAUKA

Transform-2

Saugumo populiacija (angl. *Safety analysis set*), buvo sudaryta iš 224 pacientų (115 esketamino grupėje ir 109 placebo grupėje). Su gydymu susiję nepageidaujami įvykiai dažniau užfiksuoti esketamino grupėje (129 atvejai), nei placebo grupėje (65 atvejai), žr. Lentelė 3.13.2.1

Lentelė 3.13.2.1: TRANSFORM-2 nepageidaujamų įvykių apibendrinimas (indukcijos ir stebėjimo periodas)

	ESK-NS + OAD	OAD + PBO-NS
Induction phase, n (%)	N=115	N=109
AE	98 (85.2)	66 (60.6)
AE possibly related to nasal spray drug ^a	90 (78.3)	39 (35.8)
AE possibly related to OAD ^a	39 (33.9)	26 (23.9)
AE leading to death	1 (0.9)	0
≥1 serious AE	1 (0.9)	1 (0.9)
AE leading to nasal spray drug being withdrawn ^b	8 (7.0)	1 (0.9)
AE leading to OAD being withdrawn ^b	4 (3.5)	0
Follow-up phase, n (%)	N=34	N=52
AE	9 (26.5)	12 (23.1)
AE possibly related to nasal spray drug ^a	0	1 (1.9)
AE possibly related to OAD ^a	1 (2.9)	3 (5.8)
AE leading to death	0	0
≥1 serious AE	1 (2.9)	0
AE leading to OAD being withdrawn ^b	0	0

Abbreviations: AE, adverse event; ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; OAD, oral antidepressant; OAD + PBO-NS, newly initiated oral antidepressant plus placebo nasal spray.

a Study drug relationships of possible, probable, and very likely were included in this category.

b An AE that started in the double-blind induction phase and resulted in discontinuation in the follow-up phase was counted as treatment-emergent in the double-blind induction phase.

Note: Incidence was based on the number of patients experiencing ≥1 AE, not the number of events.

Note: AEs were coded using MedDRA version 20.0.

Lentelė 3.13.2.2: SUSTAIN-1 nepageidaujamų įvykių apibendrinimas (indukcijos, optimizacijos, palaikomasis ir stebėjimo periodai)

	Induction phase	Optimisation phase	Maintenance phase		Follow-up phase	
	ESK-NS + OAD (N=437)	ESK-NS + OAD (N=455)	ESK-NS + OAD (N=152)	OAD + PBO-NS (N=145)	ESK-NS + OAD during any phase (N=481)	OAD + PBO-NS for all phases (N=64)
AE, n (%)	336 (76.9)	335 (73.6)	125 (82.2)	66 (45.5)	53 (11.0)	5 (7.8)
AE possibly related to nasal spray drug, n (%) ^a	301 (68.9)	281 (61.8)	106 (69.7)	37 (25.5)	7 (1.5)	0
AE possibly related to OAD, n (%) ^a	71 (16.2)	61 (13.4)	13 (8.6)	9 (6.2)	3 (0.6)	0
AE leading to death, n (%)	0	0	0	0	0	0

≥1 serious AE, n (%)	13 (3.0)	11 (2.4)	4 (2.6)	1 (0.7)	3 (0.6)	0
AE leading to nasal spray drug being withdrawn, n (%)	22 (5.0)	5 (1.1)	4 (2.6)	3 (2.1)	NA ^b	NA ^b
AE leading to OAD being withdrawn, n (%) ^c	8 (1.8)	2 (0.4)	3 (2.0)	0	0 ^c	0 ^c

Abbreviations: AE, adverse event; ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA, not applicable; OAD, oral antidepressant; OAD + PBO-NS, newly initiated oral antidepressant plus placebo nasal spray. a Study drug relationships of possible, probable, and very likely were included in this category.

^b Patients did not receive nasal spray during the follow-up phase.

^c An AE that started in the induction phase and resulted in discontinuation in a subsequent phase was counted as treatment-emergent in the induction phase.

Note: Incidence was based on the number of patients experiencing ≥1 AE, not the number of events.

Note: AEs were coded using MedDRA version 20.0.

Kreiptasi į Pareiškėją prašant pateikti su gydymu susijusi nepageidaujamų reiškinių analizę, t. y. išskirstyti su gydymu susijusius nepageidaujamus reiškinius ir sunkius nepageidaujamus reiškinius pagal SOC. Pareiškėjas pateikė konfidencialius saugumo duomenis. Tarnyba su informacija susipažino, papildomų klausimų neliko. Laikoma, kad klausimas išspręstas.

7. KLINIKINIO VEIKSMINGUMO SANTRAUKA

1. ESMINĖS PASTABOS IR NEAIŠKUMAI PAREIŠKĖJO PATEIKTIEMS DUOMENIMS

Klinikiniame tyrime TRANSFORM-3, į kurį buvo įtraukti pacientai >65 m. amžiaus negautas pagrindinės vertinamosios baigties statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių, todėl Tarnyba siūlo apriboti pacientų amžių, apribojant skyrimą vyresniems nei 65 m. ARBA neapriboti skyrimo, tačiau įpareigoti Pareiškėją rinkti realaus gydymo įrodymus (angl. *real world evidence*) ir juos pateikti Tarnybos vertinimui.

Kitos esminės pastabos ir neaiškumai pateikti Pareiškėjui po išsamaus vertinimo, visi klausimai išspręsti, kadangi Pareiškėjas pateikė trūkstamus duomenis.

2. TYRIMŲ KOKYBĖS IR REZULTATŲ PRITAIKYMO LIETUVOS PRAKTIKAI APIBENDRINIMAS

Farmakoterapinė grupė: psichoanaleptikai; kiti antidepresantai, ATC kodas – N06AX27.

Veikimo mechanizmas

Esketaminas yra raceminio ketamino mišinio S-enantiomeras. Esketaminas yra neselektyvusis, nekonkurencinis N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorių (jonotropinių glutamato receptorių) antagonistas. Esketaminas, blokuodamas NMDA receptorius, laikinai padidina glutamato išsiskyrimą, todėl padidėja α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiono rūgšties receptorių (AMPA) stimuliavimas ir dėl to sustiprėja neurotrofinis signalų perdavimas, kuris gali prisidėti prie sinapsinės funkcijos atkūrimo galvos smegenų srityse, susijusiose su nuotaikos ir emocinio elgesio reguliavimu. Dopaminerginės nervinių impulsų pernašos atkūrimas smegenų srityse, susijusiose su

	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Papildomai Pareiškėjas pateikė Dold et al., 2020 metaanalizę, kurioje palygintas esketamino ir antidepresanto derinio ir antros kartos antipsichotikų ir antidepresanto derinys pacientams, sergantiems unipoline depresija be psichozės. Sisteminiėje literatūros paieškoje ieškant ūmios gydymo fazės, dvigubo maskavimo, placebo kontroliuojamų atsitiktinių imčių tyrimų rasti 22 antros kartos antipsichotikų (n=8363) ir 3 esketamino (n=641) klinikiniai tyrimai, kurių vertinamoji baigtis – vidutinis bendrųjų MADRS balų pokytis. Apjungtuose esketamino derinio su AD tyrimuose stebėtas didesnis vidutinis bendrųjų MADRS balų pokytis (vidutinis skirtumas = 4,09, 95% PI: 2,01; 6,17) negu apjungtuose AD derinio su antros kartos antipsichoziniu vaistu tyrimuose (vidutinis skirtumas = 2,05, 95% PI: 1,51; 2,59).

Taip pat pateikta Papakostas et al., 2020 metaanalizė, kurioje vertintas antidepresantų (AD) augmentacijos esketaminu arba placebo efektyvumas, sergant unipoline depresija (įskaitant GRD). Visi 5 rasti ir į metaanalizę įtraukti klinikiniai tyrimai buvo ūmios gydymo fazės esketamino tyrimai - TRANSFORM 1, 2 ir 3, bei 2-os fazės GRD ir suicidinių minčių bei ketinimų turinčių pacientų klinikiniai tyrimai. Esketamino derinyje su AD buvo statistiškai reikšmingai efektyvesnis už placebo derinyje su AD vertinant pagal MADRS balo standartizuotą vidutinį pokytį (pokytis – 0,36; 95% PI 0,24-0,49; p<0,0001), atsaką (rizikos santykis 1,4; 95% PI 1,22-1,61; p<0,0001) ir remisiją (rizikos santykis 1,45; 95% PI 1,20-1,75; p<0,0001).

Pateiktų klinikinių tyrimų rezultatų apžvalga

TRANSFORM-2. MADRS pokytis 28 d. lyginant su pradiniu įverčiu (angl. *baseline*) esketamino grupėje buvo -21,4 balai, o placebo grupėje -17,0 balų. Skirtumas tarp grupių statistiškai reikšmingas, p=0,010. Pagrindinė vertinamoji baigtis tiesioginė, statistiškai ir kliniškai reikšminga.

SUSTAIN-1. Atkrytį patyrė 26,7 proc. pacientų esketamino grupėje ir 45,3 proc. pacientų placebo grupėje, rizikos santykis 0,49, dvipusė p=0,003. Laiko iki atkryčio mediana esketamino grupėje buvo nepasiekta, dėl nebrandžių duomenų, o placebo grupėje buvo 273,0 dienos. Remiantis *Kaplan-Meier* kreivėmis stebimas didelis atkryčių dažnis pirmomis savaitėmis (iki ~6 sav.) nutraukus gydymą esketaminu, o vėliau stebime, kad atkryčių dažnis sumažėja. Tai gali būti susiję su nutraukimo sindromu (“*withdrawal*”), kuris prasideda pacientams patekus į placebo grupę ir nutraukus esketaminą.

Pareiškėjas atsakė, kad „*remiantis gydymo nutraukimo simptomų kontrolinio sąrašo (angl. Physician Withdrawal Checklist – 20-item; PWC-20) rezultatais, nutraukus gydymą esketaminu, po 1-os arba 2-jų savaitių nutraukimo sindromas neišsivystė*“. Pareiškėjas pateikė *post-hoc* duomenis, kad į SUSTAIN-2 tyrimą įtrauktiems pacientams papildomai buvo užpildytas PWC-20 ir Gydymo nutraukimo simptomų subskalės (angl. *Physician Withdrawal Symptoms – Withdrawal Subscale; PWC-WS*) klausimynas. Ši analizė parodė, kad mažai tikėtina, kad gydymo ESK-NS nutraukimas (tiek po trumpalaikio, tiek ir po ilgalaikio gydymo) būtų susijęs su nutraukimo sindromu. Tai patvirtina nutraukimo simptomų stabilumas, dažnis, pradžia ir sunkumas, sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis ir elgesio, kai siekiama papildomai gauti vaistinio preparato (angl. *drug seeking behaviour*) atvejų nebuvimas.

Tarnyba su tokiu paaiškinimu sutinka. Atsižvelgiant, jog ligos atkrytis buvo apibrėžtas kaip MADRS įvertis 22 b. arba daugiau užfiksuotas dviejų vertinimų metu (skirtumas tarp vertinimų 5-15 d.) ARBA hospitalizacija dėl depresijos blogėjimo ARBA bet koks įvykis, kuris gali būti traktuojamas kaip ligos atkrytis pvz. Hospitalizacija dėl suicido profilaktikos ar savižudybė, Tarnybos nuomone, tai yra tiesioginė, statistiškai ir kliniškai reikšminga baigtis.

Pateikta tinklinė metaanalizė, kurioje esketaminas buvo lygintas su visais GRD galimais skirti vaistais. Ši metaanalizė parodė, kad ūmioje fazėje esketaminas yra efektyvesnis, vertinant pagal MADRS skalę. Taip pat pateiktos dvi metaanalizės, kurios taip pat parodė esketamino ir antidepresanto pranašumą prieš antipsichotiko ir antidepresanto derinį bei prieš antidepresantų augmentaciją placebo. Vertinama, kad Pareiškėjas pateikė trūkstamus duomenis apie palyginamuosius preparatus.

Į klinikinius tyrimus TRANSFORM-2 ir SUSTAIN-1 neįtraukti pacientai turintys psichozės simptomų, per pastaruosius 6 mėn. iki tyrimo turėję suicidalinių minčių, turintys vidutinio sunkumo arba sunkią priklausomybę (alkoholiui ar kitoms medžiagoms). Šios pacientų populiacijos galimai sudaro nemažą dalį pacientų, kurie serga gydymui atsparia depresija. Esketamino skyrimas remiantis PCS joms nėra kontraindikuotinas, tačiau duomenų apie jo efektyvumą nėra ir saugumą nėra.

Kreiptasi į Pareiškėją prašant paaiškinti kaip vyktų esketamino (Spravato) nosies purškalo skyrimas ir vartojimas realioje klinikinėje praktikoje. [REDACTED]

Praktiniai vartojimo privalumai ir trūkumai

Spravato yra visada skiriamas gydytojo priežiūroje, todėl pacientams bus reikalingi papildomi gydytojo vizitai. Pirmas keturias gydymo savaites Spravato yra skiriamas 2 k/sav., 5-8 savaitę 1 k/sav., 9 savaitę ir vėliau 1 arba 2 k/sav. priklausomai nuo klinikinio poreikio. Reikalinga sveikatos specialisto priežiūra įpurškimo metu ir po jo dėl galimų nepageidaujamų reiškinių ir/ar piktnaudžiavimo.

8. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos nepateikė duomenų apie esketaminą, skirtą GRD, kartu su SSRI arba SNRI.

9. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų organizacijos Lietuvos psichiatrių asociacija (4 lapai) bei Lietuvos psichiatrių asociacijos 2020-10-14 d. raštas į VVKT užklausa dėl gydymo eiliškumo esketaminu (1 lapas) pateikė duomenis apie esketaminą, skirtą GRD, kartu su SSRI arba SNRI.

10. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO APIBENDRINIMAS

Populiacija

Farmakoekonominė analizė (toliau – FEA) atlikta pacientams pagal siūlomą kompensuoti indikaciją: suaugę pacientai, kuriems yra gydymui atsparios didžiosios depresijos sutrikimas (toliau - GRD), kai, gydant šiuo metu esantį vidutinio sunkumo ar sunkų depresijos epizodą, nebuvo atsako į gydymą mažiausiai dviem skirtingais antidepresantais.

Tačiau, klinikiniame tyrime TRANSFORM-3, į kurį buvo įtraukti pacientai >65 m. amžiaus negautas pagrindinės vertinamosios baigties statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių, todėl stebėtas esketamino pranašumas lyginant su antidepresantais vyresniems nei 65 m. amžiaus pacientams yra vertinamas kaip nominalus, o tikrasis efektas yra laikomas neapibrėžtu. Dėl šios priežasties **Tarnyba siūlo apriboti pacientų amžių, apribojant skyrimą vyresniems nei 65 m.** (plačiau aprašyta 5. Palyginamojo efektyvumo santrauka dalyje, TRANSFORM-3 rezultatai) ir farmakoekonominės analizės vertinimas atliktas 18-64 m. amžiaus pacientų kohortai.

Pareiškėjas atsakydamas į Tarnybos užklausa pateikė atnaujintą modelį, kuriame įtraukti bendri abiejų amžiaus grupių apjungti (svertinio vidurkio) duomenys iš TRANSFORM-2 ir TRANSFORM-

3 klinikinių tyrimų. Tarnyba vertina, kad duomenų apjungimas neturi įtakos įrodymų pagrindimui dėl esketamino efektyvumo gydant vyresnius nei 65 m. amžiaus pacientus.

Dėl esketamino skyrimo tikslinei amžiaus grupei iki 65 m. amžiaus pritarė ir Lietuvos psichiatrų asociacija. Prašant apibūdinti „*kaip esketamino vaistinis preparatas būtų vartojamas klinikinėje, kasdienėje praktikoje*“, nurodyta, kad „*Esketaminą planuojama skirti suaugusiems asmenims iki 65 metų, nes virš 65 veiksmingumo neparodė*“ (Lietuvos psichiatrų asociacijos nuomonė, priedas Nr. 5).

Palyginamieji

FEA esketamino nosies purškalas vartojamas kartu su peroraliniais antidepresantais (ESK-NS + OAD) lyginamas su peroraliniais antidepresantais (OAD + PBO-NS). Pareiškėjas modelyje taikė bendrąją antidepresantų grupę (angl. *oral antidepressants, OAD*), specifiskai SSRI ir SNRI vaistinių preparatų neišskiriant, kadangi literatūros duomenimis peroralinių antidepresantų gydymo efektas nesiskiria.

Papildomai pareiškėjas pateikė netiesioginį esketamino palyginimą visai suaugusiųjų populiacijai (ir vyresniems nei 65 m.) su alternatyviais gydymo būdais: antidepresantų deriniu ir augmentacija antipsichotiniais. Dėl nustatytų TMA neapibrėžtumų rezultatai vertinti scenarijų analizėje, kaip papildantys pagrindinės analizės rezultatus.

Perspektyva

Pareiškėjas pateikė kaštų-naudingumo analizę, vertinant iš mokėtojo perspektyvos (PSDF biudžeto lėšų). Įprastinio atvejo analizėje taikoma 5 metų laiko perspektyva.

Tarnyba vertina, kad 5 metai yra pakankamas laiko tarpas atspindėti GRD epizodo trukmei (2,5 m.) bei atsižvelgiant, kad vaistiniai preparatai ilguoju laikotarpiu gali būti keičiami, Pareiškėjo pasirinkta laiko perspektyva yra laikoma tinkama ir pakankama vaistinio preparato sukuriama naudai pademonstruoti. Scenarijų analizėje apžvelgiama ilgesnio laikotarpio perspektyva (7, 10, 20 m.).

Modeliavimas

FEA naudojamas 5 sveikatos būklių (pagal QIDS-SR16 ir MADRS skalių įverčius) Markovo grandinių modelis, kurio sveikatos būklių perėjimo tikimybės apskaičiuotos remiantis TRANSFORM-2 ir SUSTAIN-I klinikinių tyrimų duomenimis. Sekančių eilių gydymo efektyvumo duomenys pagrįsti STAR*D tyrimo duomenimis.

Žemiau lentelėje 10.1. pateikiamos modelyje išskiriamos sveikatos būklės ir jų apibrėžimai pagal MADRS (angl. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) skalės rezultatus.

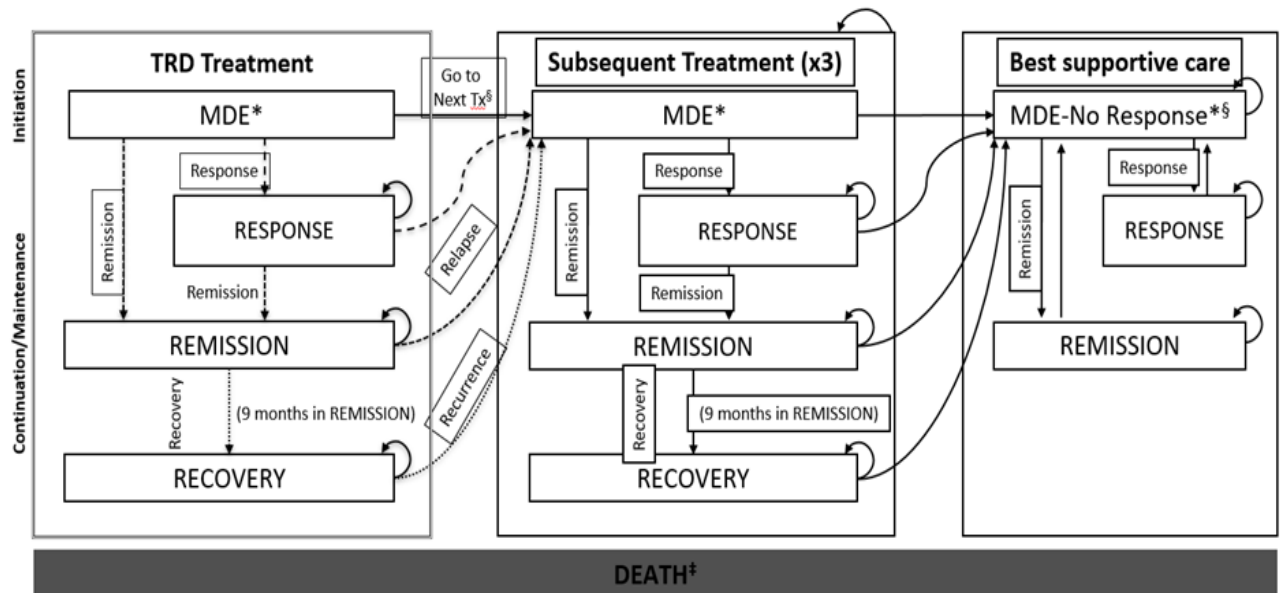
Lentelė 10.1. Modeliuojamos sveikatos būklės ir jų apibrėžimai.

Sveikatos būklė	Sveikatos būklės apibrėžimas
Didžiosios depresijos epizodas, DDE (angl. <i>major depressive episode, MDE</i>)	Pacientai patiria vidutinius-sunkius didžiosios depresijos sutrikimo simptomus (MADRS ≥ 28) bei negautas atsakas į gydymą mažiausiai dviem skirtingais antidepresantais (angl. – oral antidepressant, OAD), skiriant juos tinkama doze, tinkamą gydymo laiką, ir tinkamai laikantis gydymo režimo. ^a
Atsakas (angl. – <i>response</i>)	Pacientai pasiekę atsaką į gydymą pagal MADRS (bendro įverčio sumažėjimas ≥ 50 proc.), tačiau nepasiekę remisijos (bendras įvertis ≤ 12).
Remisija (angl. – <i>remission</i>)	Pacientai nepatiria arba patiria lengvus simptomus susijusius su DDE (MADRS ≤ 12).
Sveikimo būklė (angl. – <i>recovery</i>)	Tęstinė besimptomė būklė, kurioje remisiją pasiekę pacientai išlieka ne trumpiau nei 36 sav. (~ 9 mėn.).

Sveikatos būklė	Sveikatos būklės apibrėžimas
Mirtis (angl. death)	Absorbuojanti būklė, į kurią pacientai gali patekti bet kuriuo metu.

Abbreviations: MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MDE, major depressive episode; OAD, oral antidepressant. a The MDE state also includes patients who stop responding to treatment (i.e., loss response, relapse, recurrence).

Efektivumo, saugumo duomenys ir kaštai yra apskaičiuoti kiekvienai galimai sveikatos būklei. Modelio struktūra pateikiama žemiau 10.1. paveiksle.



Abbreviations: MDE, major depressive episode; TRD, treatment-resistant depression; Tx, treatment;

† Age- and sex-adjusted background mortality. Increased mortality was assigned to the MDE/response health state.

* Treatment-dependent AEs rates were assigned.

§ Included patients who had no response or stopped responding to the final treatment.

Pav.10.1. Modelio struktūra

Modelyje įtraukiamos trys GRD sergančių pacientų gydymo eilės. Modeliuojama, kad pacientai patenka į kitą gydymo eilę, kai yra nepasiekiamas atsakas taikomu (palyginamuoju) gydymu arba pacientai patiria su skiriamu gydymu susijusius nepageidaujamus reiškinius (NR). Kiekvieno (naujai pradėto) gydymo atveju pacientai gydomi 4 savaites (indukcijos fazė), po kurios pereina į palaikomojo gydymo etapą. Tais atvejais, kai pacientai nepasiekia gydymo efekto modeliuojamais trijų eilių gydymais, laikoma, kad pacientai gauna nespecifišką gydymą ir modelyje lieka sveikatos būklėse (DDE, atsako ar remisijos) be gydymo keitimo etapų. Mirties būklė modelyje absorbuojanti, taikoma, kad pacientai gali patekti į mirties būklę iš bet kurios sveikatos būklės dėl bendrųjų mirtingumo priežasčių arba tik iš DDE ir atsako sveikatos būklių dėl su savižudybėmis susijusių mirčių.

Vertinama, kad modelis tinkamas atspindėti Lietuvos klinicinei TRD gydymo praktikai.

Klinikiniai įrodymai

Sveikatos būklių ir perėjimo tarp jų tikimybės FEA pagrįstos remiantis minėtų klinikinių tyrimų duomenimis (TRANSFORM-2 ir SUSTAIN-1) ir pagal gydymo etapus (ir jiems keliamus gydymo tikslus): indukcijos, tęstinį ir palaikomojo gydymo.

Indukcijos etapas

Įprastinėje atvejo analizėje esketamino (ESK-NS + OAD) bei antidepresantų (OAD + PRO-NS) grupių veiksmingumo rezultatai (atsako ir remisijos) modyje įtraukti iš TRANSFORM-2 (18-64 m.

amžiaus populiacijos) klinikinio tyrimo. Pacientų atsako ir remisijos dažnis apskaičiuotas taikant mišrių efektų modelį (angl. *mixed-effects using repeated measures model*). Duomenys pateikti žemiau lentelėje 10.2.

Lentelė 10.2. TRANSFORM-2 klinikinio tyrimų indukcijos pabaigoje nustatyti atsako ir remisijos dažniai

Treatment	Remission, % (SE) ^a	Response (but not remission), % (SE) ^b	Response ^c
ESK-NS + OAD	52.48% (4.97)	16.83% (3.72)	69.31%
OAD + PBO-NS (unadjusted)	31.00% (4.26)	21.00% (4.07)	52.00%
OAD + PBO-NS (adjusted for six visits ^d)	18.00% (3.84)	16.00% (3.67)	34.00%

Abbreviations: ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; OAD + PBO-NS, newly initiated oral antidepressant plus placebo nasal spray; SE, standard error.

a MADRS ≤ 12 .

b $\geq 50\%$ reduction in MADRS from baseline but MADRS score > 12 .

c $\geq 50\%$ reduction in MADRS from baseline.

d Base case.

Vertinant poveikį rezultatams svarbu atkreipti į modelyje Pareiškėjo taikomą prielaidą dėl stebėjimo (vizitų) skaičiaus OAD (placebo) grupėje. Lietuvos gydytojų psichiatrų patarimojo susitikimo metu, atkreiptas dėmesys, kad realioje klinikinėje praktikoje apsilankymų skaičius (konsultaciniai vizitai) ženkliai retesni nei stebėti TRANSFORM-2 klinikiname tyrime ir tai galėjo lemti didesnius placebo grupės (OAD) remisijos ir atsako dažnius [13]. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad Pareiškėjas duomenis pagal apsilankymų skaičių placebo grupėje kogeravo atsižvelgiant į kitų klinikinių tyrimų metu gautus atsako ir remisijos duomenis bei meta analizės rezultatus, kurios metu vertinta apsilankymų įtaka gydymo efektui, tačiau įtaka ICER priklausomai nuo modelyje taikomos prielaidos (atsako ir remisijos dažnių pagal apsilankymų skaičių) ženkliai varijuoja ir realus klinikinis efektas nėra aiškus.

Perėjimo tarp atsako į remisijos sveikatos būklių dažnių duomenys įtraukti iš SUSTAIN-1 klinikinio tyrimo. Pacientai, kurie atitiko atsako kriterijus pagal MADRS skalę [pacientai pasiekę 50 proc. mažesnę MADRS skalės balų skaičių, tačiau MADRS > 12] ir vertinant per paskutiniąsias 4 sav. tris savaites išliko esamoje būklėje, buvo laikomi perėjusiais į remisijos būklę. Perėjimo tarp būklių tikimybėms nustatyti taikyta Poissono regresijos analizė (lentelė 10.3.).

Lentelė 10.3. 4 sav. perėjimo tarp atsako ir remisijos (MADRS ≤ 12) būklių dažnis

Treatment	Response to remission (SE)
ESK-NS + OAD	19.93% (4.98)
OAD + PBO-NS	12.39% (3.10)

Abbreviations: ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; OAD + PBO-NS, newly initiated oral antidepressant plus placebo nasal spray; SE, standard error.

Atkryčio tikimybės (iš atsako, remisijos ir sveikimo būklių) tęstiniame ir palaikomo gydymo etapuose

Tęstinio gydymo etape perėjimo tarp būklių tikimybės: atkryčio iš remisijos (angl. *relapse*) ir atsako (angl. *loss of response*) sveikatos būklių į DDE, pagrįstos SUSTAIN-1 klinikinio tyrimo pirmų 24 savaičių duomenimis.

Apskaičiuojant perėjimo tikimybes iš sveikimo būklės į DDE (angl. *recurrence*), taikytis palaikomojo gydymo etapo bendri atkryčio dažniai (angl. *pooled relapse rates*) remiantis SUSTAIN-1 klinikinio tyrimo duomenimis po 24 sav (lentelė 10.4).

Lentelė 10.4. Atsako, remisijos ir sveikimo būklių atkryčio dažniai, remiantis SUSTAIN-1 klinikinio tyrimo duomenimis

Treatment	Relapse (continuation phase) (SE)	Loss of response (continuation phase) (SE)	Recurrence (maintenance phase) (SE)
ESK-NS + OAD	5.57% (2.42)	4.19% (2.55)	2.88% (1.87)
OAD + PBO-NS	12.31% (3.54)	14.86% (4.63)	2.88% (1.80)

Abbreviations: ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant; OAD + PBO-NS, newly initiated oral antidepressant plus placebo nasal spray; SE, standard error.

Tarnyba vertina, kad modelyje taikomos sveikatos būklių ir patekimo tarp jų tikimybės pagrįstos tinkamai.

Gydymo nutraukimo tikimybės

Gydymo nutraukimo tikimybės dėl bet kurių priežasčių kitų nei efekto praradimas, Pareiškėjo apskaičiuotos, remiantis SUSTAIN-1 klinikinio tyrimo duomenimis, pritaikant esketamino grupės (ESK-NS + OAD) atsako ir remisijos bendrųjų duomenų (angl. *pooled data*) eksponentinį pasiskirstymą (metinė rizika - 20 proc.) (lentelė 10.5.). Atkrytis palaikomojo gydymo etape (angl. *relapse*) buvo laikomas cenzūruojamu įvykiu. Antidepresantų grupėje gydymo nutraukimas dėl bet kurių priežasčių - netaikytas. Indukcijos etape gydymo nutraukimas dėl įvairių priežasčių netaikytas taip pat, kadangi į palaikomojo gydymo etapą patenka tik pacientai pasiekę atsaką arba remisiją.

Lentelė 10.5. Esketamino grupėje (ESK-NS + OAD) taikytos gydymo nutraukimo tikimybės pagal gydymo etapus

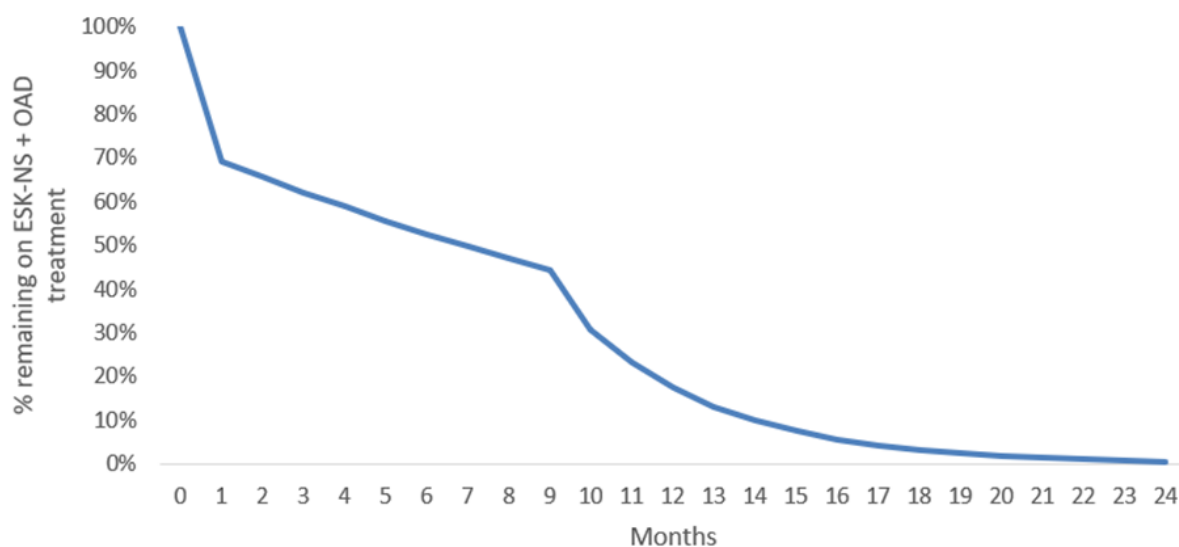
Comparator	Induction		Continuation Weeks 5–8		Continuation Weeks 9-40		Maintenance	
	Risk	SE	Risk	SE	Risk	SE	Risk ^a	SE
ESK-NS + OAD	0.00%	0.00%	1.69%	0.42%	1.69%	0.42%	24.89%	6.22%

Abbreviations: ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant; SE, standard error.
a Based on assumptions.

Pacientams, kurie patekė į sveikimo būklę (36 sav.be atkryčio) yra didelėje atkryčio rizikoje yra rekomenduojama tęsti gydymą ilgiau nei 2 m. [6]. Klinikinėje praktikoje šiame gydymo etape, siekiant išvengti ligos atkryčio yra skiriami antidepresantai [6, 17]. Pacientams patekus į palaikomojo gydymo etapą yra laikoma, kad esketamino vartojimas gali būti nutraukiamas ir gydymas, siekiant atkryčio prevencijos, tęsiamas tik skiriant OAD. Modelyje taikyta prielaida, kad 35,4 proc. pacientų pasiekę sveikimo būklę gydymą esketaminu nutraukia remiantis SUSTAIN-1 klinikinio tyrimo pacientų, kurie turėjo ≤ 2 DDE epizodus, duomenimis [19]. Pareiškėjo duomenimis, kad pasireiškus daugiau nei dviems DDE epizodams atkryčio rizika didėja, patvirtina ir Lietuvos klinikinės praktikos ekspertai [13].

Likusiai daliai pacientų modelyje taikyta prielaida, kad gydymas esketaminu tęsiamas palaikomojo gydymo etape ir palaiptai nutraukiamas (priklausomai nuo nustatytos atkryčio (angl. *relapse/recurrence*) rizikos lygmens.). Taikyta 25 proc. 4 sav. gydymo nutraukimo rizika. Šiuos duomenis, patvirtina ir kitų STV agentūrų ankstesnė vertinimo praktika (NICE clinical guidelines, [6], Maudsley prescribing guidelines [20]). Visiems pacientams, kurie nutraukia esketamino vartojimą, tęsiamas gydymas OAD.

Žemiau paveiksle 10.2. pateikiama pacientų dalis, nutraukusių gydymą (ESK-NS + OAD), atsižvelgiant į aukščiau aprašytas, modelyje taikomas prielaidas.



Abbreviations: ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant.

Pav.10.2. Pacientų dalis tęsianti gydymą esketaminu (ESK-NS + OAD) dviejų metų laikotarpyje

Sekančių eilių gydymas

Klinikinio veiksmingumo II-IV GRD gydymo eilių perėjimo tarp būklių tikimybės apskaičiuotos įtraukiant STAR*D tyrimo duomenis. 4 savaičių tikimybės apskaičiuotos pritaikant dažnio (konstantos) ($r = -\ln(1-p)/t$) ir tikimybių ($(p = 1 - \exp(-r \cdot t))$) lygtis (lentelė 10.6.).

Lentelė 10.6. Perėjimo tarp sveikatos būklių tikimybės sekančiose gydymo eilėse (II-IV)

Treatment	MDE to Response ^a	MDE to Remission ^a	Response to Remission ^b	Loss of Response ^b	Relapse ^b	Recurrence ^b
TRD line 2	3.54%	0.86%	2.76%	12.79%	22.81%	2.88%
TRD line 3	2.75%	0.65%	2.76%	12.79%	22.81%	2.88%
TRD line 4	2.14%	0.49%	2.76%	12.79%	22.81%	2.88%

Abbreviations: MDE, major depressive episode; TRD, treatment-resistant depression.

a Evaluated at the end of the induction phase.

b Per 4-week cycle.

Nespecifinis gydymas (V eilė)

Pareiškėjas modeliuoja paskutinę gydymo eilę kai yra taikomas nespecifinis gydymas apibrėždamas kaip geriausią palaikomąją pagalbą (angl. *best supportive care*), tačiau taiko prielaidą, kad nespecifinis gydymas apims tik antidepresantų skyrimą (OAD) ir pateikia perėjimo tarp būklių tikimybes apskaičiuotas įtraukiant STAR*D tyrimo duomenis (lentelė 10.7.) [16].

Lentelė 10.7. Perėjimo tarp sveikatos būklių tikimybės ne specifinio gydymo eilėje (OAD)

Treatment	Response ^{a,b}	Remission ^a	Loss of Response ^a	Relapse ^a
Non-specific treatment mix	0.83%	0.41%	10.38%	4.20%

a Per four-week cycle.

b Response minus remission.

Atsižvelgiant į Pareiškėjo pateiktą šaltinį (Edwards et al. 2013) bei Lietuvos klinikinę praktiką, kad nepasiekus gydymo efektyvumo antidepresantais, gali būti taikomi alternatyvūs gydymo būdai (skiriami vaistinių preparatų deriniai, geriausia palaikomoji pagalba (įskaitant stacionarines paslaugas), elektroimpulsų terapija bei transkranijinė magnetinė stimuliacija ir kt.) Tarnyba vertina, kad būtų tikslinga į modeliuojamą paskutinę gydymo eilę įtraukti aukščiau aprašytus alternatyvius gydymo būdus ir tai lemtų skirtingus nei modeliuojama paslaugų resursus ir kaštus.

Kadangi gydymo algoritmuose nėra aiškiai nurodyta, koks gydymas skiriamas nepasiekus efekto gydant antidepresantais, bei yra daug alternatyvių gydymo būdų, Tarnyba sutinka su modelio struktūra, kai paskutinėje gydymo eilėje taikoma geriausia palaikomoji pagalba (angl. *best supportive care*), tačiau atkreipia dėmesį, kad Pareiškėjo geriausiai palaikomajai pagalbai atspindėti taikomas antidepresantų skyrimas pilnai neatitinka apibrėžimo. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad modelio ankstesnėse eilėse (II-IV) taip pat skiriami antidepresantai, jų specifiskai neišskiriant.

Mirties rizika

Perėjimo į mirties būklę tikimybės paremtos, 2018 m. [24] Lietuvai specifiskais išgyvenamumo duomenimis pagal pacientų amžių ir lytį (nuo 85 m. amžiaus Škotijos populiacijos duomenimis [25]). Mirties rizika apskaičiuota ir pritaikyta gyviems pacientams kiekvieno ciklo pradžioje pagal amžiaus ir lyties proporcijų išskaičiuotą svertinį vidurkį.

Atsižvelgiant, kad GRD sergantys pacientai septynis kartus labiau linkę savižudybėms nei didžiosios depresijos sindromu sergantys gydymui ne rezistentiški pacientai, Pareiškėjas modelyje papildomai taikė 0.47 proc. metinę mirties riziką DDE būklėje [26]. Laikyta, kad taip pat tikėtina perpus mažesnė mirtingumo rizika ir atsako būklėje.

Tarnyba vertinant mirtingumo riziką atsižvelgė, kad į TRANSFORM-2 ir SUSTAIN-1 klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo pacientai, kurie *per paskutinius 6 mėn. turėjo suicidinių minčių ar ketinimų, ir kuriems per paskutinius 12 mėn. stebėtas savižudiškas elgesys* (taip pat *pacientai, turintys psichozės simptomų, vidutinio sunkumo ar sunkias priklausomybes alkoholiui bei kitoms medžiagoms*).

Tarnybos vertinimu, šie pacientai pasižymi didesne savižudybių rizika bei į klinikinius tyrimus neįtrauktų pacientų aprašytos būklės gali padidinti pacientų gydymo kaštus, o šiems pacientams sukuriama nauda sveikatai lyginant su palyginamaisiais vaistais gali būti mažesnė nei stebėta klinikiniuose tyrimuose. Tarnyba atsižvelgė į Pareiškėjo pateiktus įtraukimo kriterijų argumentus ir sutinka dėl papildomai taikomos mirties rizikos koeficiento.

Poveikio sveikatai vertinimas

Sveikatai sukuriama nauda buvo vertinama pagal su sveikata susijusią gyvenimo kokybę (angl. *Health related quality of life*, HRQoL), kuri buvo įvertinta naudojant EuroQoL EQ-5D-3L klausimyną. Modelyje taikyti kokybiški gyvenimo metai (angl. – QALYS).

Įprastinėje atvejo analizėje, gyvenimo kokybės koeficientai apskaičiuoti remiantis TRANSFORM-2 klinikinio tyrimo metu stebėtais duomenimis, kiekvienai Markovo modelyje identifikuotai, sveikatos būklei: (1) Tyrimo pradžioje (angl. *baseline*)/ DDE; (2) Atsakas 4 sav./kiekvienas ciklas; (3) Remisija 4 sav./ kiekvienas ciklas; (4) Sveikimas po 36 sav. remisijoje.

Modelyje taikyta prielaida, kad gyvenimo kokybės koeficientai priklauso tik nuo sveikatos būklės, t.y. nėra specifiskai taikomam gydymui. Žemiau lentelėje 10.8. pateikiami modelyje taikyti gyvenimo kokybės koeficientai, apskaičiuoti remiantis TRANSFORM-2 klininio tyrimo bendraisiais (angl. *pooled*) palyginamųjų grupių duomenimis.

Lentelė 10.8. Įprastinėje atvejo analizėje taikyti gyvenimo kokybės koeficientai

Health State	Utility	Standard deviation	SE	Source
MDE	0.417	0.233	0.016	TRANSFORM-2

Health State	Utility	Standard deviation	SE	Source
Response	0.764	0.123	0.020	TRANSFORM-2
Remission	0.866	0.122	0.013	TRANSFORM-2
Recovery	0.866	0.122	0.013	Assumption*

Abbreviations: MDE, major depressive episode; SE, standard error

*Conservatively assumed to be the same as remission

Tarnyba sutinka, kad gyvenimo kokybės koeficientai įtraukti iš TRANSFORM-2 klinikinio tyrimo yra tinkamas ir pagrįstas šaltinis. Pradiniai (DDE būklės) gyvenimo kokybės koeficientai nustatyti TRANSFORM-2 sutampa su tęstinės Europos stebėsenos tyrimo duomenimis, kuriuose analizuota TRD populiacija (tyrimo pradžios gyvenimo koeficientas: 0.41) [30]. Galimos kitos gyvenimo kokybės koeficientų vertės apžvelgtos scenarijų analizėje (remiantis SLA duomenimis).

Įprastinėje atvejo analizėje su gyvenimo kokybe susiję praradimai dėl nepageidaujamų reiškinių (angl. *disutilities*) neįtraukti. Tarnyba, atsižvelgdama į jautrumo analizės rezultatus, sutinka su Pareiškėju, kadangi su gyvenimo kokybės praradimais susiję modelyje taikomi koeficientai reikšmingos įtakos ICER neparodė.

Išteklių panaudojimas ir kaštai

Klinikiniame tyrime TRANSFORM-3, į kurį buvo įtraukti pacientai >65 m. amžiaus negautas pagrindinės vertinamosios baigties statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių, todėl Tarnyba siūlo apriboti pacientų amžių, apribojant skyrimą vyresniems nei 65 m. (plačiau aprašyta rekomendacijos 5. PALYGINAMOJO EFEKTYVUMO SANTRAUKA dalyje, TRANSFORM-3 rezultatai). Atsižvelgiant į siūlomą skyrimo sąlygą, kaštų analizės vertinimą, Tarnyba atliko 18-64 m. amžiaus pacientų kohortai

Vaistų skyrimo ir administravimo išlaidos

Vaistų kainos analizėje taikomos pagal VLK kompensuojamųjų vaistų kainyną arba gamintojo deklaruotą/taikomą kainą, kai vaistas nėra kompensuojamas. Dozavimas bei gydymo trukmė analizėje pagrįsti vaistinio preparato charakteristikų santrumpa bei klinikiniais TRANSFORM-2 ir SUSTAIN-1 tyrimų duomenimis.

Modelyje taikoma prielaida, kad papildomų vaistinio preparato skyrimo (administravimo) išlaidų patiriama nebus, kadangi pacientams bus teikiamos tik pirminio lygio psichiatrijos paslaugos ir ESK-NS vartojimą prižiūrės pirminių ambulatorinės psichikos sveikatos priežiūros paslaugas teikiančių įstaigų psichikos sveikatos slaugytojai, kuriems pagal kompetenciją pavesta organizuoti ir atlikti psichikos sveikatos slaugą [31].

Pareiškėjas, po Tarnybos kreipimosi, sutikdamas, kad sergantiesiems GRD gali būti teikiama daugiau antrinio lygio paslaugų, atnaujino modelį ir įtraukė gydytojų psichiatrų konsultacijas (18,80 Eur., paslaugos kodas 1606), tačiau Tarnyba atkreipia dėmesį, kad Pareiškėjas, atsižvelgdamas į klinikinių tyrimų saugumo rezultatus, kad padidėjęs kraujo spaudimas pasireiškė 9,57 proc. tiriamųjų, modelyje taikė prielaidą, kad tik kas ketvirtam pacientui bus suteikiama gydytojo psichiatro konsultacijos paslauga (vidutiniškai pacientui administravimo išlaidos - 4,7 Eur.).

Tarnyba, atsižvelgdama į Lietuvos psichiatrų asociacijos teikiamus duomenis, kad esketaminas būtų skiriamas psichikos sveikatos centruose, dienos arba psichiatrijos stacionaro metu, vertina, kad **realioje klinikinėje praktikoje esketamino administravimo kaštai būtų didesni dėl patiriamų dienos stacionaro bei psichiatrijos stacionaro paslaugų išlaidų (Lietuvos psichiatrų asociacijos nuomonė, priedas Nr. 5).**

Sveikatos būklių kaštai

Siekiant įvertinti sveikatos paslaugų poreikį ir kaštus GRD gydymui susijusius su sveikatos būklėmis, Pareiškėjas atliko Jungtinės Karalystės kaštų analizėmis pagrįstą sisteminę literatūros apžvalgą (viso įtrauktas 21 tyrimas), tačiau nurodant, kad nei vienoje į SLA įtrauktoje kaštų analizėje nebuvo tinkamai įvertintas paslaugų poreikis ir kaštai GRD pacientų gydymui pagal sveikatos būkles, modelyje buvo remtasi JK retrospektyvinio GRD pacientų medicininių įrašų tyrimo rezultatais [33].

Realios GRD pacientų klinikinės praktikos gydymo duomenys (295 pacientų) surinkti iš pirminės ir antrinės grandies Jungtinės Karalystės sveikatos priežiūros įstaigų. Duomenys pateikti dalyvaujant 9 bendrosios praktikos ir 30 gydytojų psichiatrų (kiekvienas gydytojų po 10 med.įrašų). Elektroninėje formoje pateiktų pacientų medicininiuose įrašuose įtraukti duomenys apie: pacientų apsilankymų skaičių pas bendrosios praktikos ir gydytojus psichiatrus, suteiktas psichoterapijos ir stacionarines paslaugas (bendrojo pobūdžio ir su psichiatrija susijusios hospitalizacijos), jų gydymo trukmę, apsilankymų skaičių, taip pat, gydymo antidepresantais ir kitais būdais, nepageidaujamų reiškinių valdymo anamnezė [33].

Modelyje taikomi sveikatos būklių kaštai Pareiškėjo apskaičiuoti remiantis minėto tyrimo duomenimis. Pareiškėjas taiko perkamosios galios pariteto (angl. *purchasing power parities, PPP*) metodą Jungtinėje Karalystėje apskaičiuotiems kaštams konvertuoti į vertes Lietuvai (lentelė 10.9.).

Lentelė 10.9. Modelyje taikyti sveikatos būklių kaštai

Health states	Value (95% CI)	Value (95% CI) Using PGP calculator UK values were converted to LT values
MDE	£980.08 (761.48, 1,198.67)	640.28 € (497.47, 783.08)
Response	£164.46 (102.81, 226.11)	107.44 € (67.17, 147.72)
Remission	£164.46 (102.81, 226.11)	107.44 € (67.17, 147.72)
Recovery	£83.75 (47.97, 119.53)	54.71 € (31.34, 78.09)

Abbreviations: CI, confidence interval; MDE, major depressive episode.

Tarnyba, atsižvelgdama į literatūros duomenų trūkumą sveikatos priežiūros paslaugų GRD pacientų gydymui pagal sveikatos būkles pagrįsti, bei tinkamą tiriamąją populiaciją (atitinka klinikinių tyrimų populiaciją), sutinka, kad Pareiškėjo pateiktas realios klinikinės praktikos Jungtinėje Karalystėje kaštų analizės šaltinis yra tinkamas sveikatos priežiūros paslaugų poreikiui pagrįsti.

Tačiau, Tarnyba vertina, kad duomenys yra neadaptuoti atsižvelgiant į Lietuvos Respublikos sveikatos sistemos ypatumus: paslaugų struktūrą ir įkainius.

Vertinant Jungtinėje Karalystėje GRD pacientų gydymui taikomų paslaugų struktūrą matyti, kad dalis paslaugų neatitinka Lietuvos GRD pacientų gydymo klinikinės praktikos arba nėra aišku, kokios Lietuvos sveikatos struktūros paslaugos būtų taikomos atitiktimis. Pavyzdžiui, vertinant JK sveikatos paslaugų struktūrą, vienos didžiausių sveikatos būklių išlaidų (atitinkamai: 326,31 £; 18,09 £; 18,43 £) apima – krizių sprendimo ir gydymo komandos paslaugas (angl. *Crisis Resolution and Home Treatment Team, CRHTT*) (lentelė 10.10). Tarnybai nėra aišku kaip adaptuojant rezultatus Lietuvai, šios paslaugos (bei kitos, kaip sveikatos mokymai (angl. *health coaching, mindfulness therapy*), būtų įtrauktos į tiesiogiai su gydymu susijusių medicininių išlaidų kaštus.

Detali tyrimo metu nustatyta GRD pacientų gydymo suteiktų paslaugų struktūra pagal sveikatos būkles pateikiama žemiau lentelėje 10.10.

Lentelė 10.10. Vidutinė sveikatos paslaugų (neįtraukus vaistinių preparatų) kaina GRD paciento gydymui per mėnesį (28 d.) Jungtinėje Karalystėje pagal sveikatos būkles

Session	MDE	Remission	Recovery
Primary care visits	10.82 (17.93)	7.12 (16.86)	3.44 (8.84)
Specialist visits	52.32 (77.09)	30.71 (32.81)	30.18 (49.43)
Hospitalizations (all days)	380.18 (1,121.88)	42.42 (315.32)	11.93 (76.70)
ER	2.48 (9.47)	0.14 (1.54)	0.15 (1.12)
ICU	22.65 (224.05)	0.00 (0)	0.00 (0)
Psychiatric ward	16.50 (53.88)	2.41 (21.66)	0.62 (4.83)
CRHTT use	326.31 (678.86)	18.09 (79.2)	18.43 (124.3)
Occupational therapy	72.72 (403.21)	29.68 (202.64)	0.00 (0)
CBT	10.84 (41.90)	12.38 (44.64)	4.03 (16.15)
Counselling	9.23 (39.41)	2.09 (10.85)	0.56 (3.43)
Psychotherapy	8.51 (44.66)	7.24 (45.50)	0.85 (8.84)
Mindfulness therapy	24.52 (164.76)	1.43 (16.87)	0.19 (1.96)
ECT	6.19 (75.39)	1.90 (22.95)	0.00 (0)
Health coaching	0.41 (5.85)	0.42 (6.27)	0.00 (0)
Behavioural activation therapy	0.22 (2.44)	0.07 (1.10)	0.11 (1.17)

MDE = major depressive disorder; ED = emergency department; ICI = intensive care unit; CRHTT = Crisis Resolution and Home Treatment Team; CBT = cognitive behavioural therapy; ECT=electroconvulsive therapy

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad toms sveikatos priežiūros paslaugoms (gydytojų psichiatrų konsultacijoms, hospitalizacijoms ir kt.), kurios turi atitikti Lietuvos sveikatos sistemos struktūroje, informacija bei įkainiai yra viešai prieinami ir kaštai gali būti apskaičiuoti taikant Lietuvos sveikatos sistemos kaštų skaičiavimo metodikas ir įkainius [32].

Tik tais atvejais, „Jeigu siekiant pritaikyti kaštų įverčius pagal Lietuvos Respublikos situaciją Taisyklių 150 punkte nurodytuose šaltiniuose informacijos nėra, siūloma originalius modelyje nurodytus kaštus perskaičiuoti remiantis Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacijos pateikiama informacija apie perkamosios galios paritetą (PPP)“ (Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašas, 151 punktas, [34]). T.y. kai nėra galimybės taikyti DRG metodo ar VLK skelbiamų paslaugų įkainių, gali būti taikomas kaštų perskaičiavimas, remiantis PPP metodika.

Tarnybos nuomone, dėl ekonominės galios bei paslaugų įkainių skirtumų, paslaugų struktūra bei suminiai sveikatos priežiūros paslaugų kaštai gali ženkliai skirtis, dėl to PPP metodo taikymas nėra tinkamas. Tarnyba vertina, kad modelyje taikomos apskaičiuotos bendrosios išlaidos kiekvienos iš sveikatos būklių atveju nėra adaptuotos pagal Lietuvos sveikatos sistemos paslaugų poreikį ir tiesioginius sveikatos kaštus susijusius su GRD pacientų gydymu.

Su nepageidaujamais reiškiniais (NR) susiję kaštai

Pareiškėjo duomenimis, visi su GRD pacientų gydymu susiję NR yra trumpalaikiai ir daugiau nei 90 proc. NR išsprendžiama vaisto skyrimo metu, kadangi vaistas skiriamas gydytojo priežiūroje (1 val. po skyrimo vykdomas aktyvus stebėjimas) [23]. Dėl šios priežasties Pareiškėjas modelyje taikė prielaidą, kad NR reikšmingos įtakos pacientų gyvenimo kokybei ir patiriamiesiems kaštams neturės ir įprastinėje atvejo analizėje NR neįtraukė. Dėl modelio parinkčių Tarnyba negalėjo atlikti perskaičiavimų ir įvertinti NR įtakos įtraukiant įprastinėje atvejo analizėje. Iš Pareiškėjo scenarijų analizėje pateiktų rezultatų, matyti, kad NR įtraukimas (MDE sveikatos būklėje) neturi reikšmingos įtakos ICER pokyčiui, todėl Tarnyba vertina, kad realioje klinikinėje praktikoje kaštai dėl NR galėtų būti didesni, tačiau tai nesudarytų esminių (didelės dalies) išlaidų pokyčių.

Ekonominės analizės rezultatai

Primename, kad GRD sergančių pacientų sveikatos būklių gydymo kaštai apskaičiuoti Jungtinėje Karalystėje, Pareiškėjo nebuvo tinkamai adaptuoti pagal Lietuvos sveikatos

TOTAL	████	████	████	████	████	████
-------	------	------	------	------	------	------

Abbreviations: ESK-NS + OAD, esketamine nasal spray (flexibly-dosed) plus a newly initiated oral antidepressant; MDE, major depressive episode; OAD, newly initiated oral antidepressant; QALY, quality-adjusted life year.

^a The difference between the two arms may not match the increment shown due to rounding.

Tarnyba atliko įprastinės atvejo analizės rezultatų perskaičiavimus, keisdama šias Pareiškėjo prielaidas: (1) Atnaujinti peroralinių antidepresantų (OAD) įkainiai pagal 2022 m. I ketv. kainyną (apskaičiuotas svertinis vidurkis – 4,61 Eur.); (2) Pridėtos administravimo išlaidos (psichiatro konsultacija, 21,32 Eur., kodas 1606, taikant kas ketvirtam pacientui – 5,33 Eur.); (3) Gydomo efektyvumui netaikyta apsilankymų (vizitų) adaptavimo prielaida (*prielaida plačiau aprašyta FEA 11.1 dalyje*); (4) Taikytas 3,5 proc. diskontavimas.

Tarnybai atlikus įprastinės atvejo analizės pagrindinių prielaidų perskaičiavimus, matyti, kad didžiausią įtaką ICER pokyčiui turi apsilankymų pas specialistą (vizitų) skaičius, Pareiškėjui taikant 6 kartus ir Tarnybai netaikant adaptavimo prielaidos, ICER atitinkamai svyruoja nuo ██████ Eur iki ██████ Eur./QALY.

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad Pareiškėjas duomenis pagal apsilankymų skaičių placebo grupėje kogeravo atsižvelgiant į kitų klinikinių tyrimų metu gautus atsako ir remisijos duomenis bei meta analizės rezultatus, kurios metu vertinta apsilankymų įtaka gydymo efektyvumui, tačiau **įtaka ICER priklausomai nuo modelyje taikomos prielaidos (atsako ir remisijos dažnių pagal apsilankymų skaičių) ženkliai varijuoja ir realus klinikinis efektas nėra aiškus.**

Tarnybos vertinimu, **realioje klinikinėje praktikoje, suminiai kaštai esketamino grupėje būtų didesni įtraukus su esketamino administravimu susijusias išlaidas** (apimtų ir dienos bei psichiatrijos stacionare skiriamų paslaugų išlaidas) (*plačiau aprašyta FEA 14.1 dalyje*).

Pareiškėjas įprastinėje atvejo analizėje išlaidų susijusių su nepageidaujamais reiškiniais neįtraukė argumentuodamas, kad NR yra trumpalaikiai ir išsprendžiami tą pačią d. vaisto skyrimo stebėsenos metu [23].

Dėl modelio parinkčių Tarnyba negalėjo atlikti perskaičiavimų ir įvertinti NR įtakos įtraukiant įprastinėje atvejo analizėje. Iš Pareiškėjo scenarijų analizėje pateiktų rezultatų, matyti, kad NR įtraukimas (MDE sveikatos būklėje) neturi reikšmingos įtakos ICER pokyčiui, todėl Tarnyba vertina, kad realioje klinikinėje praktikoje kaštai dėl NR galėtų būti didesni, tačiau tai nesudarytų esminių (didelės dalies) išlaidų pokyčių.

Vertinant suminių kaštų struktūrą, su sveikatos būklėmis susiję (medicininiai) kaštai sudaro du trečdalius esketamino grupės išlaidų (████) ir yra pagrindinės (████) išlaidos antidepresantų grupėje. Atsižvelgiant, kad **sveikatos būklių kaštai sudaro didžiąją dalį išlaidų ir dėl anksčiau aprašytų priežasčių (neadaptuoti pagal Lietuvos sveikatos sistemos paslaugas ir įkainius) yra apskaičiuoti netinkamai, Tarnyba vertina, kad Pareiškėjo apskaičiuoti GRD pacientų gydymo kaštai yra netinkami vertinti.**

Jautrumo analizė

Pareiškėjas atliko vienpusę deterministinę jautrumo analizę, scenarijų bei tikimybinę analizę.

Parametrai, įtraukti į vienpusę jautrumo analizę, buvo koreguoti pridedant ar atimant 20 proc. jų pradinės vertės, kad būtų galima įvertinti santykinį šių parametru poveikį ICER įverčiams. Pareiškėjo atliktos jautrumo analizės kintamųjų labiausiai keičiančių ICER rezultatai pateikti tornado diagramoje (paveikslas 10.3., lentelė 10.13.).

Pareiškėjas, atsižvelgdamas į Tarnybos prašymą, kad be monoterapijos antidepresantais Lietuvoje yra ir kiti gydymui atsparios didžiosios depresijos sutrikimo gydymo metodai, kurie yra to paties eiliškumo kaip ir monoterapija antidepresantais ir išlieka neaišku ar esketaminas pademonstruotų kaštų naudingumą prieš kitas šiuo metu Lietuvoje prieinamas gydymo pasirinktis, pateikė atnaujintą visos suaugusių pacientų populiacijos (įtraukiant ir vyresnius nei 65 m. amžiaus pacientus) modelį, kuriame įtrauktas netiesioginis esketamino palyginimas su gydymu antidepresantų deriniu ir augmentacija antipsichoziniais vaistais.

Tinklinės meta analizės rezultatai parodė, kad esketaminas vertinant pagal MADRS skalę buvo efektyvesnis už visus pasirinktus palyginamuosius gydymus pagal rizikos santykius (RS), tačiau pacientai, gydomi esketaminu, dažniau nutraukė jo vartojimą dėl NR.

Taip pat pateiktos dvi metaanalizės, kurios taip pat parodė esketamino ir antidepresanto pranašumą prieš antipsichotiko ir antidepresanto derinį bei prieš antidepresantų augmentaciją placebo.

Vertinama, kad Pareiškėjas pateikė trūkstamus duomenis kaštų naudingumui apie palyginamuosius preparatus nustatyti, tačiau dėl stebėto didelio tyrimų įtrauktų į netiesioginį palyginimą heterogeniškumo (tyrimų dizainai, vertinamųjų baigčių apibrėžimai, pacientų populiacija), bei, kad tinklinę meta analizę Pareiškėjui pavyko atlikti tik ūmioje gydymo fazėje, supaprastinus įtraukimo kriterijus, TMA pasižymi dideliais neapibrėžtumais. Dėl nustatytų TMA neapibrėžtumų rezultatai vertinti scenarijų analizėje, kaip papildantys pagrindinės analizės rezultatus.

Taip pat atkreipiamas dėmesys, kad esketamino ir alternatyvių palyginamųjų netiesioginis palyginimas atliktas visai suaugusių populiacijai, modelyje nepateikiant galimybės analizę atlikti 18-64 m. amžiaus grupei (Tarnyba vertina, kad klinikinis efektas pagrįstas tik šio amžiaus pogrupiui).

Atsižvelgiant, kad atnaujintame modelyje su sveikatos būklėmis susiję kaštai apskaičiuoti remiantis Jungtinės Karalystės kaštų analizės duomenimis, tinkamai neadaptavus pagal Lietuvos sveikatos priežiūros ypatumus ir įkainius (*plačiau aprašyta FEA 9.1. dalyje*), ekonominėje analizėje atliktų suminių su GRD pacientų gydymu susijusių kaštų skaičiavimai yra laikomi nepagrįsti (įskaitant pagrindinių analizių rezultatus, scenarijų analizes bei tikimybinės jautrumo analizes).

Tarnyba vertina, kad jautrumo analizėje įtraukti kintamieji (alternatyvūs palyginamieji) yra svarbūs ir tinkami, tačiau dėl netinkamai apskaičiuotų kaštų - pridėtinės vertės analizei neduoda. Tarnybos vertinimu, Pareiškėjo pateikta analizė su alternatyviais, Lietuvai aktualiais palyginamaisiais, būtų tinkama ir priimtina, tinkamai apskaičiavus GRD sergančių pacientų (18-64 m. amžiaus) tikslinės grupės kaštus.

11. IŠVADA

Pareiškėjas vertinimui pateikė kliniskus tyrimus indukcijos fazei TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 ir TRANSFORM-3 bei palaikomajai fazei SUSTAIN-1, SUSTAIN-2 ir SUSTAIN-3. Paraiškoje nurodyta, kad pagrindiniai tyrimai šiam vertinimui yra TRANSFORM-2 ir SUSTAIN-1. TRANSFORM-2 buvo 3 fazės, randomizuotas, dvigubai-aklas, aktyviai-kontroliuojamas, daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame esketamino ir peroralinio antidepresanto derinys buvo palygintas su placebo ir peroralinio antidepresanto deriniu. SUSTAIN-1 - tai dvigubai-aklas, randomizuotas klinikinis tyrimas, kuriame esketamino ir peroralinio antidepresanto derinys buvo palygintas su placebo ir peroralinio antidepresanto deriniu. Pacientai buvo pervesti iš klinikinio tyrimo TRANSFORM-2 ir gydyti palaikomąja esketamino arba placebo doze. Jame esketamino skyrimas statistiškai reikšmingai pailgino laiką iki atkryčio. Taip pat pateikta tinklinė metaanalizė, kurioje esketaminas buvo lygintas su visais GRD galimais skirti vaistais. Ši metaanalizė parodė, kad ūmioje fazėje esketaminas yra efektyvesnis, vertinant pagal MADRS skalę. Taip pat pateiktos dvi metaanalizės, kurios taip pat parodė esketamino ir antidepresanto pranašumą prieš antipsichotiko ir antidepresanto derinį bei prieš antidepresantų augmentaciją placebo. Atsižvelgiant, jog ligos atkrytis

buvo apibrėžtas kaip MADRS įvertis 22 b. arba daugiau užfiksuotas dviejų vertinimų metu (skirtumas tarp vertinimų 5-15 d.) ARBA hospitalizacija dėl depresijos blogėjimo ARBA bet koks įvykis, kuris gali būti traktuojamas kaip ligos atkrytis pvz. hospitalizacija dėl suicido profilaktikos ar savižudybė, Tarnybos nuomone, tai yra tiesioginė, statistiškai ir kliniškai reikšminga baigtis.

TV vertinimo išvada:

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“;

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palyginamasis efektyvumas yra **didesnis**.

Klinikinio veiksmingumo duomenys yra įvertinti kaip **pagrindžiantys papildomos naudos pacientų sveikatai susikūrimą Lietuvos Respublikos klinikinėje praktikoje pacientams iki 65 metų**.

FE vertinimo išvada:

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“;

Dėl Tarnybos siūlomų skyrimo sąlygų apribojimo, farmakoekonominės analizės vertinimas apima 18-64 m. amžiaus gydymui rezistentiška depresija (GRD) sergančių pacientų kohortą.

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato **pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti** (GRD sergančių pacientų sveikatos būklių gydymo kaštai apskaičiuoti Jungtinėje Karalystėje, Pareiškėjo nebuvo tinkamai adaptuoti pagal Lietuvos sveikatos priežiūros ypatumus ir įkainius (*plačiau aprašyta FEA 9.1. dalyje*), suminiai su GRD pacientų gydymu susiję kaštai laikomi nepagrįsti).

12. REKOMENDACIJA

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“;

Rekomenduojama nekompensuoti vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlyga (*18-64 m. amžiaus pacientams*), siūlomo kompensuoti vaistinio preparato **palyginamajam efektyvumui esant didesniame**, klinikinio veiksmingumo duomenis vertinant kaip **pagrindžiančius papildomos naudos pacientų sveikatai susikūrimą Lietuvos Respublikos klinikinėje praktikoje**, atsižvelgiant, kad siūlomo kompensuoti vaistinio preparato **pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti** (*GRD sergančių pacientų sveikatos būklių gydymo kaštai apskaičiuoti Jungtinėje Karalystėje, Pareiškėjo nebuvo tinkamai adaptuoti pagal Lietuvos sveikatos priežiūros ypatumus ir įkainius (plačiau aprašyta FEA 9.1. dalyje), suminiai su GRD pacientų gydymu susiję kaštai laikomi nepagrįsti*).

13. PRIEDAI

Priedas Nr. 1. Literatūros sąrašas, 8 lapai.

Priedas Nr. 2. Vaistinio preparato klinikinio ir ekonominio vertinimo protokolas, 91 lapas.

Priedas Nr. 3. Prognozuojamų PSDF biudžeto išlaidų vaistiniam preparatui apskaičiavimo protokolas, 8 lapai.

Priedas Nr. 4. Lietuvos psichiatrų asociacijos nuomonė, 1 lapas.

Priedas Nr. 5. Lietuvos psichiatrų asociacija dėl gydymo GRD, 4 lapai.

Priedas Nr. 6. Trūkumų raštas (klausimai ir atsakymai).

Viršininkas

Gytis Andrulionis

PAPILDYMAS

10. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO APIBENDRINIMAS

Išteklių panaudojimas ir kaštai

Pareiškėjas 2022 m. balandžio 5 d. raštu Nr. 563 „Dėl neigiamos VVKT STV rekomendacijos dėl vaistinio preparato esketamino (Spravato)“ pateikė Tarnybai atnaujintą kaštų efektyvumo analizę, bei *suminius su GRD pacientų gydymu susijusius kaštus* (esminis Paraiškos trūkumas), apskaičiuotus remiantis Lietuvos psichiatrų asociacijos (LPA) pateikta nuomone dėl JK sveikatos priežiūros paslaugų atitikties Lietuvos sveikatos priežiūros paslaugoms.

Tarnyba įvertinusi Pareiškėjo atnaujintus *suminius su GRD pacientų gydymu susijusius kaštus* (ir jų apskaičiavimo metodiką), kreipėsi pakartotinai į Pareiškėją prašydama patikslinti paslaugų struktūrą ir kaštus pagal Lietuvoje iš PSDF biudžeto apmokamas paslaugas GRD pacientų gydymui, o ne JK teikiamas paslaugas, kadangi Tarnybos vertinimu, JK GRD pacientų gydymui teikiamų sveikatos priežiūros paslaugų struktūra ne visais atvejais atitinka Lietuvos klinikinėje praktikoje GRD pacientų gydymui teikiamas sveikatos priežiūros paslaugas (atitinkamai skiriasi teikiamų paslaugų dažniai ir įkainiai): Tarnybos nuomone, Lietuvos sveikatos sistemoje konsultacijos, tokios kaip: *kognityvinė elgesio terapija (angl. CBT, Cognitive behavioural therapy), Konsultavimas (angl. Counselling), Dėmesingumo praktika/meditacija (angl. Mindfulness therapy), Gyvenimo būdo specialisto konsultacija (angl. Health coach), Elgesio aktyvinimo terapija (angl. Behavioural activation therapy* yra įtrauktos kitų paslaugų, tokių kaip: psichologo ir psichiatro konsultacijų, psichiatrijos dienos stacionaro ar kitų, sudėtyje (nėra teikiamos kaip atskiros paslaugos); Nepakankamai įtrauktos psichikos reabilitacijos paslaugos ir jų apimtys; Neaišku ir koks realus *Krizių sprendimo ir gydymo namuose komanda (angl. Crisis Resolution and Home Treatment Team (CRHTT) use)* paslaugų poreikis Lietuvoje, Pareiškėjui nurodant, kad 80 proc. kainos sudaro neįgaliųjų sveikatos priežiūra (*Lietuvoje identifikuojamos: Krizių intervencijos skyriaus ir Krizių dienos stacionaro paslaugos*), o teikiamų paslaugų struktūroje nurodant kaip teikiamą dažniausiai lyginant su kitomis paslaugomis *ir klinikinio ir ekonominio vertinimo protokolo papildymas*).

2022 m. liepos 18 d. raštu Nr. 671 „Dėl vaistinio preparato esketamino (spravato) paraiškos duomenų tikslinimo“ Pareiškėjas Tarnybai pateikė papildomą kaštų apskaičiavimo analizę pagal faktiškai suteiktas sveikatos priežiūros (ambulatorines ir stacionarias) paslaugas 2019 m. pacientams, **sergantiems depresijos epizodu (F32.1, F32.2) ir pasikartojančiu depresijos sutrikimu (F33.1, F33.2)**, gydymo kaštus atitinkamai adaptuojant sveikatos būklėms. Atkreipiamas dėmesys, kad Pareiškėjas kreipėsi į VLK, tačiau duomenys apie suteiktas paslaugas pacientams, **sergantiems GRD (gydymui rezistentiška depresija (pagal indikaciją)) yra neprieinami** (Pareiškėjas pridėjo VLK atsakymų raštus). Pareiškėjas siekdamas aukščiau apskaičiuotas vidutines sveikatos priežiūros paslaugų išlaidas, tenkančias vienam asmeniui per 28 dienas, priskirti ekonominiame modelyje naudojamoms sveikatos būklėms, pritaikė Jungtinėje Karalystėje GRD sergantiems pacientams teikiamų paslaugų išlaidų procentinį pasiskirstymą pagal sveikatos būkles (*žr. raštas Nr. 671*).

Tarnyba vertina, kad Pareiškėjo pateikta metodika, atliekant pacientų pogrupio, kurie serga depresija (ne GRD gydymui) suteiktų paslaugų analizę bei procentinę išlaidų paskirstymo struktūrą pagal būkles, nėra tiksli ir lemia didelius neapibrėžtumus, tačiau atkreipiamas dėmesys, kad faktiniai duomenys apie suteiktas paslaugas net ir vertinant pacientams sergantiems depresija (F32.1, F32.2, F33.1, F33.2), yra agreguoti (suskirstyti pagal grupes: konsultacijos, reabilitacijos profilis ir kt.). Tarnyba, trūkstant detalesnės informacijos apie Lietuvoje depresija sergančių asmenų gydymui suteiktas paslaugas pagal jų apmokėjimo kodus (ir VLK įkainius), taip pat, negalėjo atlikti tikslesnių sveikatos būklių kaštų apskaičiavimų.

Žemiau lentelėje 4 pateikiami Pareiškėjo apskaičiuoti GRD pacientų gydymo kaštai pagal sveikatos būkles ir jiems apskaičiuoti taikyti metodai.

Lentelė 4. Modelyje taikyti sveikatos būklių kaštai apskaičiuoti skirtingais metodais

Vienam pacientui per 28 dienas kiekvienoje sveikatos būklėje GRD gydymo metu tenkantys vidutiniai sveikatos priežiūros paslaugų kaštai Lietuvoje				
Prielaidos	MDE	Atsakas	Remisija	Sveikimo būklė

Abbreviations: MDE, major depressive episode.

Tarnyba, atsižvelgdama į Pareiškėjo pateiktus literatūros šaltinius, bei Tarnybos identifikuojamą publikuotą literatūrą, vertina, kad realūs GRD pacientų gydymo kaštai yra didesni. Remiantis realios klinikinės praktikos Europoje atlikto gydymui rezistentiškos depresijos pacientų gydymo išlaidų ir išteklių analizės duomenimis¹, stebima ženkliai didesnė ekonominė našta pacientų gydymui, kurie nepasiekė klinikinio atsako, taip pat, stebimas didesnis resursų poreikis (didesnis konsultacijų poreikis ir ilgesnė hospitalizacijų trukmė (ypatingai pirmoje sveikatos būklėje) nei sergančiųjų depresija.

Žemiau lentelėje 5 pateikiami Pareiškėjo apskaičiuoti rezultatai, taikant skirtingus bendrųjų išlaidų būklėse apskaičiavimo metodus ir gautus kaštus: mažiausius (*taikant apskaičiavimo metodą pagal depresiją ir JK procentinę pasiskirstymą*) ir didžiausius (*PPP metodą ir remiantis literatūros duomenimis*). Vienam pacientui per 28 dienas kiekvienoje sveikatos būklėje GRD gydymo metu tenkantys vidutiniai sveikatos priežiūros paslaugų kaštai Lietuvoje modelyje yra apskaičiuojami ir įtraukiami kaip bendrosios išlaidos (angl. *one-off*) kiekvienai iš sveikatos būklių (MDE, atsakas, remisija, sveikimo būklė). Toks modelis (angl. *one-off*) yra priimtinas ir taikomas sveikatos technologijų vertinimo praktikoje. Vertinama, kad GRD pacientų gydymo ekonominė našta šaliai yra didesnė lyginant su depresija sergančių pacientų, tačiau vertinant GRD pacientų gydymo kaštus taikant esketaminą ir standartinį gydymą, iš analizės duomenų matyti, kad dėl didesnio esketamino klinikinio efektyvumo, gydymo kaštai esketaminu yra mažesni (██████ Eur.).

Vertinama, kad Pareiškėjo apskaičiuoti rezultatai, kai sveikatos būklių kaštams apskaičiuoti taikomas metodas pagal *depresijai (pagal JK procentinę pasiskirstymą)* suteiktas faktines paslaugas yra konservatyvūs, atsižvelgiant, kad realūs GRD pacientų kaštai yra didesni ir šiuo atveju, apskaičiuotas ICER būtų mažesnis.

Lentelė 5. Bendrieji rezultatai (kaštai ir ICER) priklausomai nuo kaštų apskaičiavimui taikyto metodo

	Kaštų apskaičiavimo metodas	PPP metodas		Adaptuota pagal JK		Apskaičiuota depresijos gydymui, GRD proc.	
		ESK+AD	AD+PBO	ESK+AD	AD+PBO	ESK+AD	AD+PBO
Kaštai							

¹Herleijn K, 2021 et al. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Healthcare resource utilization. *Journal of affective disorders*, Vol. 298, part A, 1 February 2022, Pages 442-450. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032721012192?via%3Dihub>

Laiko trukmė							
5 m.							
20 m.							

Tarnyba primena, kad Lietuvai adaptuota ligos naštos skaičiuoklė vertina viso likusio gyvenimo (vertinant nuo pasirinkto vidutinio vyrų ir moterų amžiaus) kokybiškų gyvenimo metų praradimus, todėl Pareiškėjo atliktas vertinimas pagal 5 metų laiko perspektyvoje sukuriamus kokybiškus gyvenimo metus nėra tikslus. Atsižvelgiant į Pareiškėjo pateikto modelio apribojimus (maksimali galima pasirinkti laiko perspektyva yra 20 metų, GRD sergančių pacientų kohorta priklausytų vidutinei ligos naštai (3 BVP). Atkreipiamas dėmesys, kad **ligos naštos apskaičiavimas (dėl 5 m. vertinamojo laikotarpio) ir referencinės kaštų naudingumo dydžio vertės nustatymas yra ribotas.**

Tarnyba vertina, kad Pareiškėjo apskaičiuoti GRD pacientų gydymo kaštai pasižymi dideliais neapibrėžtumais (žr. *vertinimo papildymas*), tačiau atsižvelgiant į duomenų trūkumą, bei Pareiškėjo atnaujintas ir pateiktas papildomas kaštų analizes, laikoma, kad esketaminas yra ekonomiškai efektyvus (angl. *cost-effective*) (ICER atitinka referencinę kaštų naudingumo vertę).

11. IŠVADA

FE vertinimo išvada

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“;

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato kaštų naudingumas atitinka referencinę naudingumo vertę.

12. REKOMENDACIJA

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“;

Rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlyga (*18-64 m. amžiaus pacientams*), dėl didesnio palyginamojo efektyvumo ir gydymo sukuriamos papildomos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinikine praktika, ir atitikties referencinei naudingumo vertei.