

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Spravato 28 mg oldatos orrspray, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött**, támogatását kéri a következő létesítésre javasolt indikációban:

„Dokumentált terápiaerezisztens depresszió esetén azon betegek részére, akiknek az aktuális, közepesen súlyos vagy súlyos depresszív epizódja nem reagált legalább két, különböző antidepresszánssal végzett kezelésre”

A készítmény hatóanyaga, a **N06AX27** ATC-kódú **eszketamin** jelenleg nem támogatott.

A **Spravato 28 mg oldatos orrspray, 1x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Spravato egy szelektív szerotonin-visszavétel gátlóval (SSRI) vagy szerotonin noradrenalin-visszavétel gátlóval (SNRI) kombinációban olyan, terápiaerezisztens major depresszív zavarban szenvedő felnőttek számára javallott, akiknek az aktuális, közepesen súlyos vagy súlyos depresszív epizódja nem reagált legalább két, különböző antidepresszánssal végzett kezelésre.”

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
TRD az aktuális, közepesen súlyos vagy súlyos depresszív epizódja nem reagált legalább két, különböző antidepresszánssal végzett kezelésre	<i>eszketamin SSRI-vel vagy SNRI-vel kombinációban</i>	placebo SSRI-vel vagy SNRI-vel kombinációban	MADRS-összpontszámban történő változás, relapszusig eltelt idő

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A terápiaerezisztens major depressziós epizód kezelésére nemzetközileg elfogadott stratégia az alkalmazott terápia kiegészítése egy másik hatóanyaggal (pl. második generációs pszichotróp szerek, lítium, egy másik hatásmechanizmusú antidepresszáns, thyroid hormon stb.) vagy annak lecserélése egy eltérő hatásmechanizmusú antidepresszánssal. TRD kezelésére alkalmazható kiemelt antidepresszáns a szakmai ajánlásokban nem szerepel, a korábbi kezelés és a betegpreferenciák alapján határozzák meg.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A legalább két különböző hatóanyagú gyógyszerre dokumentáltan nem reagáló, vagy ezeket a szereket nem toleráló hangulatzavarban, neurotikus stresszhez társuló és szomatiform rendellenesség, bulimia nervosa kezelése indikációban elérhető hatóanyagok (EÜ90 7a3 pont):

- agomelatin
- *duloxetine* (SNRI)
- *reboxetine* (SNRI)
- vortioxetin

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az orális antidepresszáns kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

Az eszketamin hatásosságát és biztonságosságát öt, III. fázisú klinikai vizsgálatban vizsgálták, terápiarezisztens depresszióban szenvedő, olyan felnőtt betegeknél (18–86 év), akik megfeleltek a DSM-5 major depresszív zavar kritériumainak, és az aktuális major depresszív epizódjuk legalább két, megfelelő adagolású és időtartamú orális antidepresszáns-kezelésre non-responder volt. A bevont betegek közül összesen 1601 beteg részesült kezelésben.

A 3 fázis III randomizált, kettős vak, aktív kontrolllos, 4 hetes TRANSFORM-1 (TRD3001) és TRANSFORM-2 (TRD3002) vizsgálatokat felnőttekkel (18–<65 éves), és a TRANSFORM-3 (TRD3005) vizsgálatot ≥ 65 éves felnőttekkel végezték.

TRD3001 vizsgálatban a MADRS-összpontszámban a vizsgálat megkezdésétől a 4 hetes indukciós fázis végéig bekövetkezett változásban megmutatkozó, klinikailag jelentős, az eszketamin+ orális antidepresszáns (AD) kombináció kedvező terápiás hatását figyelték meg a kontroll karral szemben. A TRD3001 vizsgálatban a 84 mg eszketamin+ orális AD terápiás hatása az orális antidepresszáns plusz placebo csoportéval összehasonlítva nem volt statisztikailag szignifikáns. A TRD3005 vizsgálatban a Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) összpontszámban a vizsgálat megkezdésétől a 4 hetes indukciós fázis végéig bekövetkezett változásban megmutatkozó, klinikailag jelentős, de statisztikailag nem szignifikáns, kedvező terápiás hatást figyelték meg a vizsgálati karon.

Az antidepresszáns hatásosságának fennmaradását igazolták egy relapszus prevenciós vizsgálatban. A SUSTAIN-1 vizsgálat (TRD3003) egy hosszan tartó, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportú, aktív kontrolllos, multicentrikus, relapszus prevenciós vizsgálat volt. Az elsődleges végpont a relapszusig eltelt idő volt, ami alapján a depresszív relapszus prevencióját értékelték. Összesen 705 beteget vontak be a vizsgálatba. 437 beteget közvetlenül vontak be, 150 beteget a TRD3001 vizsgálatból, 118 beteget a TRD3002 vizsgálatból irányítottak át.

A vizsgálatok eredményei alapján az eszketamin+ orális antidepresszáns együttes alkalmazása az aktuális depressziós epizód megszüntetésében és a relapszusig eltelt idő növelésében hatásosnak bizonyult.

4.2. Relatív hatásosság

A forgalomba hozatali engedélyezéshez felhasznált klinikai vizsgálatok a relatív hatásosság megítélésére is alkalmasak, az eszketamin hatóanyag a jelen indikációban add on terápia.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Jelenleg érvényben lévő, az unipoláris depresszió kezeléséről szóló hazai szakmai irányelv nem érhető el.

A World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) 2013-ban a major depressziós epizódok kiindulási kezeléséről és 2015-ben publikált, a fenntartó kezelésről szóló irányelvekben a ketamin/eszketamin hatóanyag alkalmazásával kapcsolatban nem fogalmaztak meg ajánlásokat, mint új terápiás lehetőség szerepel a ketamin hatóanyag.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a terápiarezisztens major depresszív zavarban szenvedő felnőtt betegek kezelésében alkalmazandó eszketamin-terápia költség-hatékonyságát vizsgálta orális antidepresszáns terápiával kombinációban, az önmagában adott orális antidepresszáns terápiával szemben.

A Kérelmező az elemzésben egy alkalmazási aránnyal súlyozott komparátor terápiát alkalmazott, melynek hatásosságát a klinikai vizsgálatokban orális AD terápiák esetén mért hatásossággal feltette meg.

A Kérelmező az elemzésbe alapesetben azon betegeket vonta be, akiknek az aktuális, közepesen súlyos vagy súlyos depresszív epizódja nem reagált legalább két, különböző antidepresszánssal végzett kezelésre.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-hasznossági elemzés. A Kérelmező alapesetben 5 éves időtávon végezte az elemzést. A modell ciklushossza 4 hét. A modell fél-ciklus korrekciót alkalmaz. Az egy éven túli költségeket és hasznokat a Kérelmező 3,7%-os rátával diszkontálta. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereinek és feltételezései

A Kérelmező a karokra vonatkozó átmeneti valószínűségeket és a terápia abbahagyásának valószínűségét a SUSTAIN-1 klinikai vizsgálatból származtatta, míg a terápia hosszára és a biztonságosságra vonatkozó adatokat a TRANSFORM-2 vizsgálat alapján határozta meg.

A Kérelmező által felhasznált hasznossági súlyok szintén a TRANSFORM-2 vizsgálatból származnak kanadai súlyok felhasználásával. A Kérelmező a gyógyult állapot esetében a remisszióval megegyező hasznossági súlyt feltételezett.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során figyelembe vette a direkt gyógyszerköltségeket, a beadási, követési, valamint a mellékhatások költségét. A gyógyszerköltségeket a PUPHA adatbázisból származnak, a kórházi kezelések költségét HBCS kódnak megfelelő súlyszámmal kalkulálta a modell. A járóbeteg ellátás során felmerülő költségeket az OENO kód német pont forinttal súlyozott összege alapján számolja a modell. A jelenleg alkalmazott orális antidepresszáns terápiák és az egészségügyi állapotokhoz tartozó költségek a NEAK finanszírozási adatbázisából vásárolt real-world adatok elemzésével kerültek meghatározásra.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A vizsgált ötéves időtávon az eszketamin-terápia orális antidepresszáns terápiával kiegészítve 0,32 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft többletköltséggel járt az önmagában adott antidepresszáns terápiához képest. A Kérelmező által kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY. A bemutatott inkrementális költséghatékonysági hányados alapesetben az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték felett helyezkedik el.

A Kérelmező alapesetben ötéves időtávon végezte az elemzést, ugyanakkor a benyújtott modell lehetőséget ad a különböző időtávokon való vizsgálódásra is. A modell alapján az időtáv csökkentésével az ICER érték emelkedik. Az eszketamin-terápia valamennyi esetben magasabb költség mellett generál többlet minőségi életévet. A rövidebb időtávon kalkulált ICER-értékek a költséghatékonysági küszöbérték felett helyezkednek, így nem befolyásolják az alapesetben kapható költséghatékonysági konklúziót.

Az eszketamin-terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a gyógyult állapotban eltöltött idő, a várható többletköltségek forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés költsége.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésként megjegyzi, hogy az eszketamin-terápia hazai körülmények közötti költséghatékonyságának igazolásához az alapeseti elemzés alapján, minden más paramétert változtatlanul hagyva a termelői ár legalább 9,5%-os csökkentése lehet szükséges.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente 12 381 fő. Ez alapján a bevonható betegek számát 800 – 1 500 – 4 000 főre becsülte a befogadást követő 3 évben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az eszketamin termelői ára XXX Ft, bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A bruttó fogyasztói áron számolt finanszírozót terhelő költség a 100%-os kérelmezett támogatás esetén a 300 Ft-os dobozdíj figyelembevételével XXX Ft.

A Kérelmező a SUSTAIN-1 vizsgálat alapján azt feltételezte, hogy a betegek 9 hónapos (40 hét) relapszusmentes időszak után a gyógyult állapotba kerülnek. A gyógyult állapotot elérő betegek esetén feltételezhető, hogy abbahagyják a terápiát, mivel nincs klinikai szükség a további kezelésre.

A Kérelmező az elemzésben az orális antidepresszáns terápiával kiegészített eszketamin-terápiát vetette össze az önmagában adott orális antidepresszáns terápiával szemben. Az alkalmazási aránnyal súlyozott komparátor terápia költsége így mindkét oldalon egyformán megjelenik.

A Kérelmező az adott szakaszra vonatkozóan az 56 mg-os és a 84 mg-os dózisok között 50% - 50% megoszlást feltételezett. A gyakoriságot tekintve az akut és fenntartó szakaszban (1–8. hét) a betegek 100% esetében heti rendszerességet, míg a fenntartó és gyógyult fázisokban 35% - 65% megoszlást feltételezett a heti és kétheti rendszeresség között.

A Kérelmező által bemutatott eredmények alapján a 40 hetes terápia egy főre jutó támogatási összege hozzávetőlegesen XXX Ft.

A Technológia-értékelő Főosztály ellenőrző számítása alapján megállapítható, hogy az alkalmazási előírás alapján figyelembe vett minimális és maximális dozírozás esetén a kérelmezett terápia bruttó fogyasztói áron kalkulált terápiás költsége XXX Ft és XXX Ft finanszírozói szempontból.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező az eszketamin-kezelés befogadását követő hároméves időszakra vonatkozóan határozta meg a várható költségvetési hatás nagyságát folyamatos betegbevonást feltételezve, valamint a terápiából való kilépést figyelembe véve.

A kérelmezett készítmény éves bruttó és nettó költségvetési hatása megegyezik. A jelenlegi piaci helyzethez viszonyítva a kérelmezett terápia éves költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft többletköltséget eredményez a befogadást követő 3 évben.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A készítményt a beteg önállóan orvosi felügyelet mellett alkalmazhatja, olyan környezetben ahol lehetőség van az utánkövetésre.

A készítmény adagolását egyénileg határozzák meg, és a bemutatott tanulmányok alapján nehezen becsülhető a hatóanyag várható dózisa.

Az egészség-gazdaságtani elemzés alapjául szolgáló modellhez felhasznált két klinikai vizsgálat által lefedett populáció szűkebb az alkalmazási előírásban megjelölnél, a 65 év fölötti betegek bevonásával végzett vizsgálatot nem használták fel.

A SUSTAIN-3 klinikai vizsgálat eredményei publikus formában jelenleg nem elérhetőek.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály hangsúlyozza, hogy a kérelmezett terápia adagolása személyre szabottan történik, a bemutatott tanulmányok alapján nehezen becsülhető a hatóanyag várható dózisa. A Kérelmező által bemutatott feltételezések alapján a 40 hetes terápia egy főre jutó költsége hozzávetőlegesen XXX Ft. Ugyanakkor a Technológia-értékelő Főosztály ellenőrző számítása alapján megállapítható, hogy az alkalmazási előírás alapján figyelembe vett minimális és maximális dozírozás esetén a kérelmezett terápia bruttó fogyasztói áron kalkulált terápiás költsége XXX Ft és XXX Ft.

A benyújtott modell alapján a kérelmezett készítmény minimális és maximális dozírozása esetén kalkulált ICER érték öt éves időtávon XXX Ft/QALY és XXX Ft/QALY értékre módosulnak.

A Kérelmező által benyújtott modell alapján a minimális dózisok esetén kalkulált költségvetési hatás XXX – XXX – XXX millió Ft, míg a maximális dózisok esetén XXX – XXX – XXX millió Ft.

8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai technológia-értékelő iroda a készítmény alkalmazását nem támogatja. Az SMC támogatja a készítmény alkalmazását (PAS) mellett. Az NCPE és a NICE esetében az értékelések folyamatban vannak (egy szakmai egyeztetésre került sor szeptemberben, amely nem támogatta a készítmény alkalmazását, illetve folyamatban van olyan MDD betegek kezelésének indikációjában, amely betegek esetében az öngyilkosság kockázata fennáll). A HAS a Spravato készítmény SSRI-vel vagy SNRI-vel kombinációban olyan 65 év alatti terápiarezisztens beteg depressziós epizódjának kezelése esetén támogatja, akik a legutolsó két, eltérő hatásmechanizmusú kezelésükre nem reagáltak és az elektrokonvulzív kezelés nem kezelési opció (ellenjavallat, nem hozzáférhető stb.).

Az AIHTA és az IQWiG esetében folyamatban lévő értékelés nem érhető el (2021-01-11).

9. Konklúzió

Az eszketamin hatóanyag többlet-előnye antidepresszánssal kombinációban a 65 év alatti terápiarezisztens major depresszióban szenvedő betegek esetében placebo + antidepresszáns kezeléssel szemben igazolódott. A jelenleg publikusan nem elérhető hosszútávú adatok hiányában a készítmény fenntartó kezelésként történő alkalmazásáról egyetlen vizsgálat eredményei állnak rendelkezésre. A készítmény a beteg által önállóan, ugyanakkor orvosi felügyelet mellett alkalmazható.

A Kérelmező által számított ICER érték meghaladja a 14,6 millió Ft/QALY értéket, azaz a jelenleg hatályos hazai egészség-gazdaságtani irányelv alapján az eszketamin-terápia költséghatékonysága orális antidepresszáns terápiával kiegészítve nem bizonyított az önmagában adott orális antidepresszáns terápiához viszonyítva. A kérelmezett terápia a komparátor orális antidepresszáns terápiával szemben többlet-egészségnyereséget termel, azonban a költségeket is figyelembe véve nem tekinthető költséghatékony terápiának. Az alapesetbeli elemzés eredményeképp kapott inkrementális költséghatékonysági hányados ötéves időtávon, az elemzés feltételezései mentén az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték felett helyezkedik el.

Az azonosított bizonytalansági tényezők közül a terápia személyre szabott dozírozásából eredő eltérő terápiás költség módosíthatja az inkrementális költséghatékonysági hányados értékét, de az elvégzett elemzések alapján nem valószínű, hogy befolyásolják az alapesetben kapható költséghatékonysági konklúziót.