

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

SPRAVATO (ESCETAMINA)

Spravato, em associação com um ISRS ou IRSN, é indicado para adultos com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento, que não responderam a pelo menos dois tratamentos diferentes com antidepressivos no episódio depressivo atual moderado a grave

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

28/07/2022

Spravato (escetamina)

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 18/07/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): escetamina

Nome do medicamento: Spravato

Apresentação: 1 unidade, Solução para pulverização nasal, doseado a 28 mg, n.º registo 5788518

Titular da AIM: Janssen-Cilag International N.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Spravato (escetamina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Spravato, em associação com um ISRS ou IRSN, é indicado para adultos com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento, que não responderam a pelo menos dois tratamentos diferentes com antidepressivos no episódio depressivo atual moderado a grave.*

A comparação indireta submetida pelo titular de AIM não corresponde às metodologias comparativas consideradas válidas, pelo que não se considera adequada para informar a tomada de decisão sobre o valor terapêutico deste medicamento. Face ao acima exposto, não se recomenda o financiamento deste medicamento.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A depressão é classificada pela Organização Mundial de Saúde como o maior contribuinte da incapacidade para a atividade produtiva, registando em 2015, 7,5% de todos os anos vividos com incapacidade (DALY's).¹ Com a publicação do 1º Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental, Portugal passou a ter referências quantitativas para a perturbação depressiva major (6.8%), mas o grupo das perturbações de ansiedade é o que apresenta uma prevalência mais elevada (16.5%) no país.²

Dados internacionais documentam que a depressão major resistente ao tratamento (DMRT) tem sido associada a uma carga de doença (*burden*) superior à da depressão em geral,³ uma menor qualidade de vida,^{4,5} maiores taxas de hospitalização e consultas^{5,6} e custos médicos diretos e indiretos superiores.⁴

Os episódios depressivos major que não respondem a pelo menos dois tratamentos diferentes com antidepressivos prescritos na dose e duração adequadas, após confirmação da adesão ao tratamento, são considerados como DMRT. Contudo, esta definição não se encontra padronizada,⁷⁻¹⁰ o que é agravado pela falta de consenso na descrição da resposta aguda aos antidepressivos,¹¹ sendo a resposta frequentemente classificada de acordo com a variação da sua quantificação em escalas (ex. The Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale [*MADRS*], The Hamilton Depression Rating Scale [*HAMD*]).

Do mesmo modo, a prevalência de DMRT não é clara devido à falta de uma definição padrão. Entre os doentes com depressão major que recebem tratamento inicial, a incidência estimada de resistência ao tratamento varia entre 45 a 65%.¹²⁻¹⁴

A probabilidade de remissão na DMRT pode diminuir com falhas sucessivas no tratamento,¹⁵ e os doentes que não conseguem entrar em remissão após vários tratamentos sucessivos têm uma probabilidade relativamente baixa de remissão com tratamentos adicionais.¹⁶ Adicionalmente, a taxa de remissão pode ser reduzida por perturbações de ansiedade comórbidas (ex. perturbação de ansiedade generalizada), perturbação obsessiva-compulsiva e perturbação de stresse pós-traumático,¹⁷ bem como a falta de apoio social.¹⁶ No entanto, outros fatores clínicos e sociodemográficos têm revelado pouco valor na previsão de resultados.^{17,18}

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A cetamina é uma mistura de dois enantiómeros, S-cetamina (escetamina) e R-cetamina e está aprovada como anestésico em procedimentos de diagnóstico e cirurgia que não requerem relaxamento músculo-esquelético. Todavia, as suas ações anestésicas são diferentes das habituais e têm sido referidas globalmente como anestesia dissociativa.¹⁹ O seu mecanismo de ação consiste no bloqueio dos receptores NMDA do glutamato e este será provavelmente o responsável pelas suas ações anestésicas, embora estejam descritas ações noutros recetores. Para além das propriedades anestésicas, a cetamina tem ações psicodislépticas, antinoceptivas e, mais recentemente, tem sido associada à melhoria dos sintomas depressivos. Os efeitos adversos mais preocupantes, especialmente detetados pelo seu uso como anestésico, são os efeitos sedativos (complicações cardíacas e respiratórias), alterações graves do comportamento, cardiovasculares, lesão renal, hepatotoxicidade e potencial de abuso.

É neste contexto que foi feita a sua aprovação pela FDA no tratamento de DMRT (março de 2019). De acordo com as linhas de orientação da EMA, não existem fármacos aprovados para o tratamento da DMRT e não é dada indicação quanto a um melhor comparador.²⁰

Existem várias linhas de orientação na abordagem terapêutica da DMRT. O NICE propõe a manutenção de um antidepressivo bem tolerado e posteriormente a mudança de classe para venlafaxina, inibidores da monoamina oxidase (IMAO) ou antidepressivos tricíclicos. Posteriormente, considera a combinação/potenciação com lítio, mirtazapina/mianserina e um antipsicótico de segunda geração (risperidona, quetiapina, aripiprazol ou olanzapina). Também a combinação de fluoxetina e olanzapina está aprovada pela FDA na terapêutica da DMRT.

Outras recomendações recentes²¹ definem a abordagem da DMRT em vários passos (1) avaliação para exclusão de outras doenças mentais e físicas, (2) optimização da dose, (3) mudança para outra classe/potenciação/combinação, consoante não haja resposta, ou a resposta seja parcial, (4) como segunda linha mudança ou combinação com um antagonista α 2-adrenérgico.

Para doentes com DMRT, a eletroconvulsoterapia (ECT) pode ser considerada o primeiro tratamento de escolha²²⁻²⁵ embora, outras linhas de orientação apenas recomendem a ECT como 3ª linha.²¹ Além disto, a psicoterapia também é recomendada em muitas linhas de orientação, em concomitância com o tratamento farmacológico, apesar de terem sido obtidos resultados divergentes.^{26,27}

Em conclusão, não é consensual que para doentes gravemente deprimidos e resistentes ao tratamento, uma classe de antidepressivos seja superior comparativamente a outra. Além disso, a combinação de um antidepressivo com um segundo fármaco é frequentemente indicada para a DMRT, ex. o uso de lítio em doentes com ideação suicida; e a associação de antidepressivo com antipsicótico em doentes com sintomas psicóticos.²⁸

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

3.1. Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

3.1.1. Foi analisado o benefício adicional da escetamina na indicação *“em associação com um ISRS ou IRSN, é indicado para adultos com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento, que não responderam a pelo menos dois tratamentos diferentes com antidepressivos no episódio depressivo atual moderado a grave.”*

Tabela I - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	<i>em associação com um ISRS ou IRSN, é indicado para adultos com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento, que não responderam a pelo menos dois tratamentos diferentes com antidepressivos no episódio depressivo atual moderado a grave.</i>	Escetamina + ISRS ou IRSN	Outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN Antipsicóticos de segunda geração (p. ex: risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazole) + ISRS ou IRSN Psicoterapia + ISRS ou IRSN ECT + ISRS ou IRSN	<i>Prática clínica. A combinação não está aprovada no tratamento da DMRT, mas existe um corpo de evidência que a torna referência em várias guidelines.</i>

3.2. Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p><u>Adultos < 65 anos</u></p> <p>Fase de indução: semanas 1-4 – 1º dia, uma dose: 56 mg; doses subsequentes: 56 mg ou 84 mg duas vezes por semana</p> <p>Fase de manutenção: semanas 5-8 - 56 mg ou 84 mg uma vez por semana. A partir da semana 9: 56 mg ou 84 mg a cada duas semanas ou uma vez por semana.</p> <p><u>Adultos ≥ 65 anos</u></p> <p>Fase de indução: semanas 1-4 – 1º dia, uma dose: 28 mg; doses subsequentes: 28 mg, 56 mg ou 84 mg duas vezes por semana (todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg).</p> <p>Fase de manutenção: semanas 5-8 - 28 mg, 56 mg ou 84 mg uma vez por semana, todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg. A partir da semana 9: 28 mg, 56 mg ou 84 mg a cada duas semanas ou uma vez por semana, todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg. Após a melhoria dos sintomas depressivos, o tratamento é recomendado durante pelo menos 6 meses, de acordo com o RCM.</p>
	Medicamento comparador	<p>Terapêutica otimizada com:</p> <ul style="list-style-type: none"> - outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN - antipsicóticos de segunda geração (p. ex: risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazole) + ISRS ou IRSN - psicoterapia + ISRS ou IRSN - ECT + ISRS ou IRSN
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela II. Classificaram-se estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela II - *Outcomes e classificação da sua importância.*

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Eficácia anti-depressiva aguda (p. ex. MADRS, HAM-D)	Crítico	7
Eficácia anti-depressiva a longo termo (p. ex MADRS, HAM-D)	Crítico	8
Prevenção de novos episódios depressivos (p. ex um ano)	Importante	6
Qualidade de vida	Crítico	9
Suicídio e Tentativa de Suicídio	Crítico	9
Mortalidade Global	Crítico	9
Medidas de Segurança		
Mortalidade relacionada com o fármaco	Crítico	9
Eventos adversos globais	Importante	6
Eventos adversos graves	Crítico	8
Descontinuação por eventos adversos	Crítico	8
Potencial de abuso/dependência, a 6 meses-1 ano	Crítico	8

5. Descrição dos estudos avaliados

5.1. Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Comparação indireta, realizada pelo Centro de Avaliação de Tecnologias em Saúde e Investigação do Medicamento (CHAD)/Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI) vs. os comparadores farmacológicos de interesse, com recurso a técnicas de análise não standard (entre o estudo *TRD Cohort in Europe* e o estudo SUSTAIN-2)²⁹.

5.2. Estudos excluídos na avaliação:

- **Comparação indireta submetida pelo titular de AIM:** a metodologia da CATS pressupõe uma avaliação comparativa entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos na matriz inicial de avaliação, que pode corresponder a um ensaio clínico *head-to-head*, se disponível, ou a uma comparação indireta, nomeadamente uma meta-análise em rede, sendo que em casos excecionais podem ser aceitáveis comparações indiretas através dos métodos MAIC e STC. Dado o elevado potencial de viés, a utilização de métodos de ajustamento não é recomendada exceto em situações excecionais (tais como: doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a cinco em 10 000 pessoas, em que não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto, ou em que o tratamento inclui medicamentos de uso bem estabelecido, ou doenças ultra-raras, definidas como uma doença com uma prevalência \leq a um doente por 100.000 pessoas). Esta comparação indireta não se inclui nas situações de exceção supramencionadas, e não corresponde às metodologias comparativas consideradas válidas, pelo que não se considera adequada para informar a tomada de decisão sobre o valor terapêutico deste medicamento.

5.3. Estudos incluídos na avaliação:

Não aplicável.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não aplicável.

7. Qualidade da evidência submetida

Não aplicável.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

- 8.1. Foi analisado o benefício adicional da escetamina na indicação “em associação com um ISRS ou IRSN, é indicado para adultos com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento, que não responderam a pelo menos dois tratamentos diferentes com antidepressivos no episódio depressivo atual moderado a grave.”
- 8.2. A comparação indireta submetida pelo titular de AIM não corresponde às metodologias comparativas consideradas válidas, pelo que não se considera adequada para informar a tomada de decisão sobre o valor terapêutico deste medicamento.

9. Valor terapêutico acrescentado

- 9.1. Analisou-se o benefício adicional da escetamina na indicação “em associação com um ISRS ou IRSN, é indicado para adultos com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento, que não responderam a pelo menos dois tratamentos diferentes com antidepressivos no episódio depressivo atual moderado a grave.”
- 9.2. A comparação indireta submetida pelo titular de AIM não corresponde às metodologias comparativas consideradas válidas, pelo que não se considera adequada para informar a tomada de decisão sobre o valor terapêutico deste medicamento.
- 9.3. Face ao acima exposto, não se recomenda a comparticipação deste medicamento.
- 9.4. O requerente em sede de audiência prévia reforçou a discordância face aos comparadores definidos pela CATS, alegando que a monoterapia deveria ser considerada como comparador único, em lugar dos comparadores selecionados (estratégia de potenciação com outros antidepressivos [p. ex.

Spravato (escetamina)

mirtazapina], antipsicóticos de segunda geração [p. ex: risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazole], psicoterapia ou ECT). Questionou-se novamente os peritos de Psiquiatria da CATS sobre os comparadores em questão, tendo sido considerado que a monoterapia não representava um comparador adequado, visto estarem disponíveis e serem utilizadas nestes doentes diversas estratégias de potenciação em Portugal.

9.5. Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- 9.5.1. A metodologia da CATS pressupõe uma avaliação comparativa entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos na matriz inicial de avaliação, que pode corresponder a um ensaio clínico *head-to-head*, se disponível, ou a uma comparação indireta, nomeadamente uma meta-análise em rede, sendo que em casos excecionais podem ser aceitáveis comparações indiretas através dos métodos MAIC e STC. Dado o elevado potencial de viés, a utilização de métodos de ajustamento não é recomendada exceto em situações excecionais (tais como: doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a cinco em 10 000 pessoas, em que não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto, ou em que o tratamento inclui medicamentos de uso bem estabelecido, ou doenças ultra-raras, definidas como uma doença com uma prevalência \leq a um doente por 100.000 pessoas).
- 9.5.2. Esta comparação indireta não se inclui nas situações de exceção supramencionadas, e não corresponde às metodologias comparativas consideradas válidas, pelo que não se considera adequada para informar a tomada de decisão sobre o valor terapêutico deste medicamento.

10. Conclusões

10.1. A comparação indireta submetida pelo titular de AIM não corresponde às metodologias comparativas consideradas válidas, pelo que não se considera adequada para informar a tomada de decisão sobre o valor terapêutico deste medicamento.

10.2. Face ao acima exposto, este medicamento não será financiado.

11. Referências bibliográficas

1. Depression and other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. WHO, 2017. Acedido em 23/11/2019 através de: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?utm_source=WHO+List&utm_campaign=d538ec500cEMAIL_CAMPAIGN_2016_12_14&utm_medium=email&utm_term=0_823e9e35c1-d538ec500c- &utm_source=WHO+List&utm_campaign=d538ec500cEMAIL_CAMPAIGN_2016_12_14&utm_medium=email&utm_term=0_823e9e35c1-d538ec500c260570285
2. Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental. 1º Relatório, 2013. NOVA Medical School/ Faculdade de Ciências Médicas. Acedido em 23/11/2019 por: http://www.fcm.unl.pt/main/alldoc/galeria_imagens/Relatorio_Estudo_Saude-Mental_2.pdf
3. Jaffe et al. BMC Psychiatry (2019) 19:247 <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2222-4>
4. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996- 2013. *Psychiatr Serv.* 2014;65:977–87
5. Amos TB, Tandon N, Lefebvre P, Pilon D, Kamstra RL, Pivneva I, Greenberg PE. Direct and indirect cost burden and change of employment status in treatment-resistant depression: a matched-cohort study using a US commercial claims database. *J Clin Psychiatry.* 2018;79:24–32
6. Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ, Russell JM. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:963–71
7. Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, et al. STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs* 2009; 23:627.
8. Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17:696.
9. Schosser A, Serretti A, Souery D, et al. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)-where have we gone so far: review of clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22:453.
10. McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha DS, Barakat M, Miguelez M. J. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *Affect Disord.* 2014 Mar;156:1-7.
11. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, et al. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1841.
12. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905.
13. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163:28.

14. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19:179.
15. Rush AJ, Thase ME, Dubé S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53:743.
16. Fekadu A, Rane LJ, Wooderson SC, et al. Prediction of longer-term outcome of treatment-resistant depression in tertiary care. *Br J Psychiatry* 2012; 201:369.
17. Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, et al. Selecting among second-step antidepressant medication monotherapies: predictive value of clinical, demographic, or first-step treatment features. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:870.
18. Perlis RH, Alpert J, Nierenberg AA, et al. Clinical and sociodemographic predictors of response to augmentation, or dose increase among depressed outpatients resistant to fluoxetine 20 mg/day. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108:432.
19. Sleight J et al. Ketamine - More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* (2014) 76-81.
20. EMA/CHMP/185423/2010 Rev. 2 previously (CPMP/EWP/518/97, Rev. 1)
21. Bennabi, D., Charpeaud, T., Yroni, A. et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. *BMC Psychiatry* 19, 262 (2019) doi:10.1186/s12888-019-2237-x
22. National Institute for Health & Clinical Excellence. The Treatment and Management of Depression in Adults (updated edition). National Clinical Practice Guideline 90, 2010. <http://www.nice.org.uk/> (Accessed on November 23, 2019).
23. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Third Edition, 2010. <http://psychiatryonline.org/guidelines.aspx> (Accessed on November 23, 2019).
24. Cleare A, Pariante CM, Young AH, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015; 29:459.
25. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry* 2016; 61:561.
26. Barker WA, Scott J, Eccleston D. The Newcastle chronic depression study: results of a treatment regime. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2:261.
27. Scott J. Chronic depression: Can cognitive therapy succeed when other treatments fail? *Behavioural Psychotherapy* 1992; 20:25.
28. Thase M, Connolly KR. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on November 23, 2019.)

Spravato (escetamina)

29. CHAD-Centro de Avaliação de Tecnologias em Saúde e Investigação do Medicamento. Avaliação do valor terapêutico de Spravato® (escetamina). Abril de 2021.