

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.

12/05/2025

Spravato (escetamina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 07/05/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Escetamina

Nome do medicamento: Spravato

Apresentação: 1 Unidade, solução para pulverização nasal, 28 mg, n.º registo 5788518

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

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *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 três tratamentos diferentes com antidepressivos, com estratégias de combinação ou potenciação oral, no episódio depressivo atual moderado a grave, que tenham realizado previamente psicoterapia e tenham resistência à terapêutica com eletroconvulsivoterapia, contraindicação, não tenham acesso ou que tenham recusado esta terapêutica.*

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.*

Face ao comparador quetiapina o medicamento demonstrou **Sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável**

RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO *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 três tratamentos diferentes com antidepressivos, com estratégias de combinação ou potenciação oral, no episódio depressivo atual moderado a grave, que tenham realizado previamente psicoterapia e tenham resistência à terapêutica com eletroconvulsivoterapia, contraindicação, não tenham acesso ou que tenham recusado esta terapêutica.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Spravato (DCI escetamina), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado o seu financiamento/recomendada a comparticipação pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS).

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

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). 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.

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, uma menor qualidade de vida, maiores taxas de hospitalização e consultas e custos médicos diretos e indiretos superiores.

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, o que é agravado pela falta de consenso na descrição da resposta aguda aos antidepressivos, 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 [HAM-D]).

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%.

A probabilidade de remissão na DMRT pode diminuir com falhas sucessivas no tratamento, e os doentes que não conseguem entrar em remissão após vários tratamentos sucessivos têm uma probabilidade relativamente baixa de remissão com tratamentos adicionais. 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, bem como a falta de apoio social. No entanto, outros fatores clínicos e sociodemográficos têm revelado pouco valor na previsão de resultados.

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 recetores 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, antinociceptivas 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.

Spravato (escetamina)

Outras recomendações recentes²¹ definem a abordagem da DMRT em vários passos (1) avaliação para exclusão de outras doenças mentais e físicas, (2) otimização da dose, (3) mudança para outra classe/potenciação/combinção, 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

Adequação das apresentações à posologia (nos casos de medicamentos de ambulatório)

A apresentação submetida no pedido de financiamento corresponde a um dispositivo para pulverização nasal que contém cloridrato de escetamina, correspondente a 28 mg de escetamina. Dado que o Resumo das Características do Medicamento (RCM) prevê que o tratamento em adultos ≥ 65 anos se inicie com 28 mg e que todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg, esta apresentação não representa risco de desperdício associado a apresentações desajustadas à posologia.

Assim, considera-se que a mesma cumpre com a posologia estipulada no RCM e o dimensionamento acordado para a Denominação Comum Internacional (DCI) de acordo com a Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Spravato (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.”

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de escetamina.

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

	População	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	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	Escetamina + ISRS ou IRSN	<ul style="list-style-type: none"> – Outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN – Antipsicóticos de segunda geração (p. ex: risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol) + ISRS ou IRSN – Psicoterapia + ISRS ou IRSN – ECT + ISRS ou IRSN 	Prática clínica. A combinação não está aprovada no tratamento da DMRT, mas existe um corpo de evidência que a torna referência em várias <i>guidelines</i>

Tabela 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, aripiprazol) + 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 (medidas de resultado) definidas encontram-se na Tabela 3. Classificaram-se estas medidas de resultado por grau de importância em “críticas” e “importantes, mas não críticas”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas	Classificação da importância das medidas*
Eficácia antidepressiva aguda (p. ex. MADRS, HAM-D)	Crítico	7
Eficácia antidepressiva 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
Redução da ideação suicida por escala validada (ex: Beck scale)	Crítico	7
Mortalidade Global	Crítico	9
Mortalidade relacionada com o fármaco	Crítico	9
Eventos adversos globais	Importante	6
Eventos adversos graves	Crítico	8
Descontinuação por eventos adversos e por todas as causas	Crítico	8
Potencial de abuso/dependência, a 6 meses-1 ano	Crítico	8

*Os *outcomes* são quantificados numa escala de 1 a 9, de acordo com a metodologia GRADE, com o objetivo de hierarquizar a sua importância.

5. Descrição dos estudos avaliados

Para suportar o benefício adicional de escetamina, o TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) do estudo ESCAPE-TRD.

O estudo Escape-TRD foi um estudo multicêntrico, de fase 3b, aleatorizado, aberto (os braços de tratamento estavam ocultados para os avaliadores de *endpoints*), que incluiu 676 doentes com

Spravato (escetamina)

depressão resistente, que foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem doses flexíveis (de acordo com o RCM) de escetamina spray nasal (n= 336) em combinação com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI) ou inibidor da recaptção serotonina-noradrenalina (SNRI); ou quetiapina de libertação prolongada, em combinação com SSRI ou SNRI, e avaliou a remissão da doença, definida como uma pontuação de 10 ou menos na *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), avaliada na semana 8, e na semana 32. A pontuação do MADRS varia entre 0 e 60, com as pontuações mais altas indicando maior depressão. Este estudo foi considerado relevante para a avaliação.

Avaliou-se também um conjunto de estudos publicados na literatura:

Estudo ResisToday: estudo observacional que incluiu 68 adultos provenientes de 15 unidades de saúde nacionais. O objetivo primário deste estudo descritivo foi avaliar o quadro clínico de pacientes com depressão resistente ao tratamento, definindo resposta como $\geq 50\%$ de melhoria da pontuação na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery – Åsberg (MADRS), desde o início até um acompanhamento de 4 semanas (até um máximo de 5 semanas), após o início um novo tratamento para DRT. Este estudo foi excluído por se tratar de um estudo observacional, não adequado para avaliação farmacoterapêutica.

Ensaio clínico TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 e TRANSFORM-3: ensaios clínicos de curta duração (4 semanas) aleatorizados, duplamente-ocultados e multicêntricos, controlados com placebo que avaliaram a fase de tratamento de indução com escetamina. Considerou-se que estes estudos, isoladamente, não eram relevantes para avaliar o benefício adicional de escetamina por não incluírem nenhum dos comparadores incluídos na matriz de avaliação.

Estudo SUSTAIN-1: Trata-se de um estudo de *randomized withdrawal* que recrutou doentes com depressão major, com critérios para resistência a tratamento (DMRT; ver definição de DMRT para este estudo mais abaixo) que atingiram remissão ou resposta estável após terapêutica com AD + escetamina. O objetivo do estudo foi verificar se doentes em remissão (ou com resposta estável), descompensam depressivamente mais frequentemente quando param a escetamina em *add on*, quando comparados com os que continuam. Este estudo, por não informar nenhuma das comparações definidas na matriz de avaliação, foi considerado que, isoladamente, não era relevante para avaliar o benefício adicional de escetamina.

Estudo Escape-TRD

Desenho do estudo

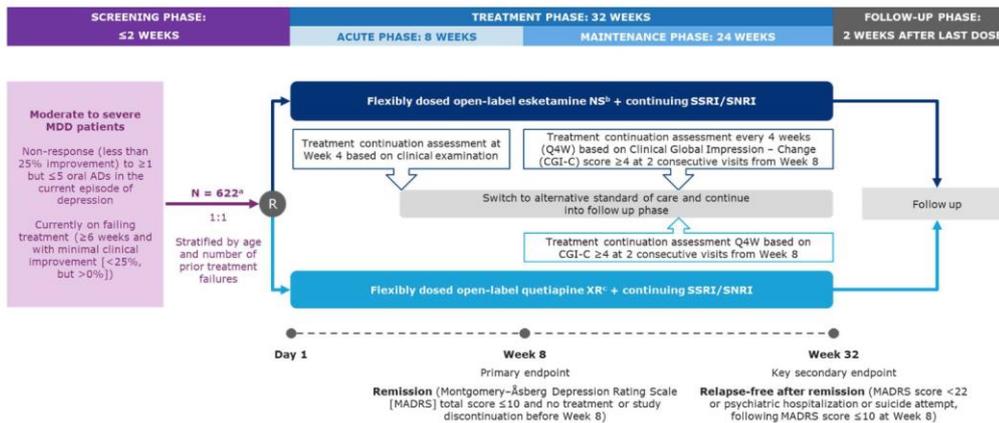
O estudo Escape-TRD foi um estudo multicêntrico, de fase 3b, aleatorizado, aberto (os braços de tratamento estavam ocultados para os avaliadores de *endpoints*), que incluiu 676 doentes com depressão resistente, que foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem doses flexíveis (de acordo com o RCM) de escetamina spray nasal (n= 336) em combinação com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI) ou inibidor da recaptção serotonina-noradrenalina (SNRI); ou quetiapina de libertação prolongada, em combinação com SSRI ou SNRI, e avaliou a remissão da doença, definida como uma pontuação de 10 ou menos na *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), avaliada na semana 8, e na semana 32. A pontuação do MADRS varia entre 0 e 60, com as pontuações mais altas indicando maior depressão.

Em relação à escetamina, nos doentes com menos de 65 anos, nas semanas 1 a 4, a dose de escetamina foi de 56 mg ou 84 mg duas vezes por semana e, nas semanas 5 a 8, foi de 56 mg ou 84 mg uma vez por semana; a partir da semana 9, a dose de manutenção foi de 56 mg ou 84 mg cada duas semanas ou uma vez por semana. Nos doentes entre os 65 e os 74 anos, nas semanas 1 a 4, a dose de escetamina foi de 28 mg, 56 mg, ou 84 mg duas vezes por semana e, nas semanas 5 a 8, foi de 28 mg, 56 mg ou 84 mg uma vez por semana; a partir da semana 9, a dose de manutenção foi de 28 mg, 56 mg ou 84 mg cada duas semanas ou uma vez por semana.

Em relação à quetiapina, nos doentes com menos de 65 anos, nos dias 1 a 2, a dose de quetiapina foi de 50 mg/dia; nos dias 3 a 4 foi de 150 mg/dia e, a partir do dia 5, 300 mg/dia. Nos doentes com idades entre 65 e 74 anos, nos dias 1 a 3, a dose de quetiapina foi de 50 mg/dia; nos dias 4 a 7 foi de 100 mg/dia e, a partir do dia 8, 150 mg/dia. Esta dose podia ser aumentada a partir do dia 22 para 300 mg/dia.

O desenho do estudo encontra-se na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo*



Abbreviations: AD: antidepressant; CGI-C: Clinical Global Impression – Change; MADRS: Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale; MDD: major depressive disorder; NS: nasal spray; Q4W: every 4 weeks; SNRI: serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; TRD: treatment resistant depression; XR: extended release.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo adultos de 18 a 74 anos, com depressão major ou recorrente (sem sintomas psicóticos) segundo o DSM-5, sob tratamento com antidepressivo (SSRI ou SNRI) em duração pelo menos 6 semanas e titulada na máxima dose, tendo havido não resposta ($<25\%$ de melhoria dos sintomas, mas com melhoria clínica mínima), tendo havido não resposta em pelo menos 2 tratamentos com antidepressivos de classes diferentes no episódio atual depressivo.

Foram excluídos do estudo doentes com que receberam no atual episódio depressivo tratamento com esetamina, cetamina ou quetiapina (doses $>50\text{mg/d}$), que não responderam a ECTs, sem melhoria nenhuma com atual tratamento antidepressivo, que foram submetidos a estimulação do nervo vago ou estimulação cerebral profunda no atual episódio. Além disso foram excluídos também doentes com diagnóstico prévio ou atual de psicose, perturbação afetiva bipolar, POC, ou debilidade, autismo e várias perturbações de personalidade, início da doença afetiva >55 anos, ideação homicida, ideação suicida com intenção de ação no mês prévio à aleatorização, perturbação de uso de substâncias moderada a grave, história prévia de perturbação mental relacionada com o uso de alucinogénicos (cetamina, PCP, MDMA, LSD), doenças neurodegenerativas ou défice cognitivo ligeiro. Adicionalmente foram excluídos doentes com doença física, nomeadamente: cerebrovascular, cardíaca, hepática, tiroide, metabólica, oncológica, hematológica (vide páginas 30-32 do CSR para caracterização exaustiva).

Aleatorização e ocultação

Spravato (escetamina)

Os participantes foram alocados num rácio de 1:1 para um dos dois braços do estudo: SSRIs/SNRIs + spray nasal de escetamina; ou SSRIs/SNRIs + quetiapina XR.

A aleatorização foi centralizada, e realizada com base num algoritmo de aleatorização gerado por computador, sob a supervisão do promotor. A aleatorização foi equilibrada utilizando blocos de permutação e estratificada por idade (18 a 64 anos vs. 65 a 74 anos) e número total de tratamentos (2 vs. 3 ou mais).

Os clínicos e doentes e investigadores envolvidos no estudo não estavam ocultados em relação aos braços de tratamento (estudo aberto). Apenas os avaliadores do *outcome* escala MADRS estavam ocultados.

Medidas de resultado

Os *endpoints* primários do estudo foram:

- Remissão clínica determinada pela MADRS ≤ 10 à semana 8 (*endpoint* primário);
- Ausência de recaída, isto é: MADRS ≥ 22 , hospitalização psiquiátrica ou tentativa de suicídio ou suicídio até à semana 32 (*endpoint* secundário principal).

Os *endpoints* secundários foram:

- Eficácia MADRS avaliada pelo clínico;
- Avaliação clínica do quadro depressivo (*Clinician Global Impression, severity of change*);
- Escala de sintomas depressivos auto-reportada (*Patient Health Questionnaire (PHQ-9)*);
- Escala de incapacidade auto-reportada (*Sheehan Disability Scale - SDS*);
- Escalas de qualidade de vida (SF-36, QLDS, ED-5D-5L);
- Funcionalidade no trabalho auto-reportada (WPAI).

Os *outcomes* de segurança incluíram eventos adversos e escala de ideação suicida e comportamentos (C-SSRS).

Análise estatística

Spravato (escetamina)

Para o *endpoint* primário, foi assumida uma taxa de remissão à semana 8 de 50% no grupo sob escetamina e de 35% no grupo controlo, e uma taxa de descontinuação de 17,5% em ambos os grupos (que foram classificados como não respondedores). Com um poder de 90% e um nível de significância estatística de 0,05, foi calculado um tamanho amostral necessário de 311 participantes por grupo (total de 622). Em relação ao *endpoint* secundário, entre os doentes que atingiram a remissão na semana 8, foi calculada uma taxa de recaída de 30% para ambos os grupos de tratamento que descontinuaram a intervenção entre a semana 8 e a 32 (o que se estimou para 10% dos doentes), o que levou a um cálculo amostral de 270 participantes por grupo (540 no total) para atingir um poder de 80%.

A taxa de remissão às 8 semanas (*endpoint* primário) e a taxa de remissão à semana 8 sem recaída à semana 32 (*endpoint* secundário principal) foram testados através de um teste de qui-quadrado através da equação de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustada para a idade e o número de tratamentos prévios.

Os doentes foram classificados como respondedores livres de recaída se se verificasse remissão à semana 8 e não se verificasse recaída até à semana 32. Todos os outros participantes foram considerados como tendo um *outcome* negativo.

Para *outcomes* contínuos/ordinais, foi utilizada estatística descritiva, e calculada a variação desde a *baseline*, que foi analisada através de um modelo misto para medidas repetidas. Foram analisados os dados sem imputação, e através do método *last observation carried forward* (LOCF).

Para todas as abordagens são apresentadas as estimativas do tratamento e os intervalos de confiança a 95%.

Resultados de eficácia

Taxa de remissão aguda (p. ex. MADRS, HAM-D)

Na fase aguda (8ª semana), dos 336 doentes submetidos à combinação escetamina + antidepressivo oral, 91 encontravam-se em remissão clínica de acordo com a MADRS (taxa de remissão de 27,1%) *versus* 60 doentes no braço da quetiapina (dos 340 submetidos a quetiapina e antidepressivo oral) (taxa de remissão de 17,6%), havendo significância estatística para esta diferença (p=0,003).

Tabela 4 - Resultados de remissão à semana 8.

	Quetiapine XR + Oral AD	Esketamine NS + Oral AD
Full analysis set	340	336
Subject in Remission	60 (17.6%)	91 (27.1%)
Difference in percentage (95% CI)		9.44 (3.19, 15.68)
Unadjusted odds ratio (95% CI)		1.73 (1.20, 2.51)
Unadjusted p-value		0.003
Adjusted odds ratio (95% CI)		1.74 (1.20, 2.52)
p-value ^a		0.003

Note: Percentages are based on the number of subjects of full analysis set.
Remission is defined as a Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) total score of ≤ 10 and no treatment or study discontinuation before Week 8.

^a: p-value for CMH row mean differ, adjusting for age groups (18-64; ≥ 65) and total number of treatment failures.

Source: Attachment TEFMADRM01D.

A redução do risco absoluto é de 9,44%, sendo que os intervalos de confiança da estimativa se situam entre 3,19% a 15,68%.

Taxa de remissão às 32 semanas (p. ex MADRS, HAM-D)

Na fase de manutenção (longo termo), às 32 semanas, dos 340 doentes submetidos a quetiapina e antidepressivo, 48 (14,1%) encontravam-se em remissão tanto às 8 como às 32 semanas; dos 336 doentes submetidos a escetamina e antidepressivo, 73 doentes (21,7%) encontravam-se em remissão tanto às 8 como às 32 semanas, havendo significância estatística para esta diferença ($p=0,008$).

A redução do risco absoluto é de 7,61%, sendo que os intervalos de confiança da estimativa se situam entre 1,85% a 13,37%.

Tabela 5 - Resultados de resposta sem recaída às 32 semanas.

	Quetiapine XR + Oral AD	Esketamine NS + Oral AD
Full analysis set	340	336
Subjects in remission at Week 8	60 (17.6%)	91 (27.1%)
Subject with relapse	6 (1.8%)	8 (2.4%)
Hospitalized for worsening of depression or suicide	3 (0.9%)	2 (0.6%)
MADRS total \geq 22 confirmed.	3 (0.9%)	6 (1.8%)
Subjects without relapse and discontinued after being in remission at week 8	6 (1.8%)	10 (3.0%)
	Quetiapine XR + Oral AD	Esketamine NS + Oral AD
Both in remission at week 8 and relapse-free at Week 32 ^a	48 (14.1%)	73 (21.7%)
Difference in percentage (95% CI)		7.61 (1.85, 13.37)
Odds ratio (95% CI)		1.72 (1.15, 2.57)
p-value ^b		0.008

All percentages are based on the number of subjects in the indicated population. Remission is defined as a Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) total score of \leq 10 and no treatment or study discontinuation before Week 8.

^a: Week-32 endpoint: is defined as a participant achieving remission at the Week 8 and having no relapse within the consecutive 24 weeks and completed both the treatment and the trial.

^b: p-value for CMH row mean differ, adjusting for age groups (18-64; \geq 65) and total number of treatment failures.

Source: Attachment TEFMADRLP01B.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pelos questionários SF-36, QLDS, e EQ-5D-5L.

Em relação ao SF-36, a diferença de tratamento (95% de IC) entre escetamina e quetiapina foi de 2.6 (0.8, 4.4) na semana 8, e 2.5 (0.3, 4.8) na semana 32. A diferença mínima clinicamente importante (MID), para a escala SF-36, está estimada em 5 pontos (*Michael P. Hengartner, Martin Plöderl. BMJ Evidence Based Medicine, 2021*). Assim, a diferença entre grupos de tratamento embora com significado estatístico, não atingiu a diferença minimamente importante.

Em relação ao questionário *Quality-of-Life in Depression Scale (QLDS)*, a diferença de tratamento (95% de IC) entre escetamina e quetiapina foi de -2.8 (-4.2, -1.4) na semana 8, e -2.1 (-3.7, -0.6) na semana 32. A diferença mínima clinicamente importante (MID), para a escala QLDS, está estimada em 8 pontos (*Rozjabek H et al. J Patient J Patient Rep Outcomes. 2022 Jul 10;6(1):74*). Deste modo, a diferença entre grupos de tratamento embora com significado estatístico, não atingiu a diferença minimamente importante.

Em relação ao questionário EQ-5D-5L (VAS), a diferença de tratamento (95% de IC) entre escetamina e quetiapina foi de 4,0 (1,2, 6,8) na semana 8, e 2,3 (-0,8, 5,5) na semana 32. A diferença minimamente importante para o questionário EQ-5D-5L não é reportada pelo TAIM e não foi identificada.

Ideação suicida

A ideação suicida foi avaliada pela escala *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSR)*.

No basal, o número de indivíduos que tinham ideação ou comportamento suicida era 52/334 (15.6%) no braço da escetamina e 42/336 (12.5%) no braço da quetiapina. À semana 8, os números diminuíram para 21/300 (7.0%) no braço da escetamina e 18/265 (6.8%) no braço da quetiapina. (diferença de risco=6,8-7= -0,2%). À semana 32, os números foram de 7/250 (2.8%) no braço da escetamina e 5/203 (2.5%) no braço da quetiapina. (diferença de risco=2,5-2,8= -0,3%)

A ideação suicida não foi formalmente testada, pelo que não foram apresentados valores de significância estatística para estas diferenças.

Tabela 6 - Resultados de ideação suicida.

Table 24: Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) Scores shift from baseline to the maximum during treatment; Safety Analysis Set

Safety analysis set	Baseline					
	Quetiapine XR + Oral AD			Esketamine NS + Oral AD		
	No suicidal	Suicidal ideation	Suicidal behavior	No suicidal	Suicidal ideation	Suicidal behavior
	294	42	-	282	52	0
Acute Phase						
N	286	42	0	275	51	0
No suicidal ideation or behavior	268 (93.7%)	10 (23.8%)	-	263 (95.6%)	15 (29.4%)	0
Suicidal ideation	17 (5.9%)	32 (76.2%)	-	12 (4.4%)	36 (70.6%)	0
Suicidal behavior	1 (0.3%)	0	-	0	0	0
Maintenance Phase						
N	211	29	0	248	42	0
No suicidal ideation or behavior	202 (95.7%)	11 (37.9%)	-	236 (95.2%)	21 (50.0%)	0
Suicidal ideation	7 (3.3%)	18 (62.1%)	-	12 (4.8%)	20 (47.6%)	0
Suicidal behavior	2 (0.9%)	0	-	0	1 (2.4%)	0

Source: Attachment TEFCS01

Na fase aguda, 12/275 (4.4%) dos participantes no braço da escetamina e 17/286 (5.9%) dos participantes do braço da quetiapina reportaram ideação suicida que surgiu durante o tratamento *versus* a baseline. (diferença de risco=2,5-2,8= -0,3%).

Na fase de manutenção, 12/248 (4.8%) dos participantes no braço da escetamina e 7/211 (3.3%) participantes do braço da quetiapina reportaram a emergência de ideação suicida de novo, em relação à baseline. (diferença de risco=3,3-4,8=-1,5%).

Mortalidade Global

Houve 2 mortes reportadas no estudo, que os investigadores não consideraram associadas a nenhum dos fármacos estudados.

Spravato (escetamina)

O primeiro caso, uma mulher de 55 anos com hipertensão e diabetes tipo 2 e vacinação COVID recente, alocada ao braço da escetamina, que morreu após 2 meses do tratamento com escetamina de causa indeterminada.

O segundo caso, uma mulher de 70 anos, com obesidade, inatividade e infecção recente a COVID-19, alocada ao braço da quetiapina, que teve um AVC após 4 meses do tratamento com quetiapina 300mg diário.

Suicídio e Tentativa de Suicídio

Houve 1 tentativa de suicídio em cada braço, totalizando 2 em todo o ensaio.

Não houve nenhum suicídio completo reportado.

Na tabela 6 estão sumarizados os efeitos adversos emergentes, para cada braço. 7/336 (2,1%) participantes no braço da quetiapina tiveram ideação suicida, 5/336 (1,5%) no braço da escetamina. (diferença de risco=2,1-1,5=0,6%).

Tabela 7 - Resultados de suicídio e tentativa de suicídio.

	Quetiapine XR + Oral AD	Esketamine NS + Oral AD	Total
Analysis set: Safety	336	334	670
Total no. subjects with TEAE of Special Interest	140 (41.7%)	223 (66.8%)	363 (54.2%)
Nervous system disorders	132 (39.3%)	179 (53.6%)	311 (46.4%)
Dizziness	28 (8.3%)	156 (46.7%)	184 (27.5%)
Somnolence	78 (23.2%)	50 (15.0%)	128 (19.1%)
Psychiatric disorders	13 (3.9%)	121 (36.2%)	134 (20.0%)
Dissociation	2 (0.6%)	94 (28.1%)	96 (14.3%)
Confusional state	1 (0.3%)	20 (6.0%)	21 (3.1%)
Suicidal ideation	7 (2.1%)	5 (1.5%)	12 (1.8%)
Eye disorders	3 (0.9%)	22 (6.6%)	25 (3.7%)
Vision blurred	3 (0.9%)	21 (6.3%)	24 (3.6%)
General disorders and administration site conditions	0	15 (4.5%)	15 (2.2%)
Feeling drunk	0	9 (2.7%)	9 (1.3%)
Gastrointestinal disorders	0	13 (3.9%)	13 (1.9%)
Ear and labyrinth disorders	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)
Infections and infestations	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
Renal and urinary disorders	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Pollakiuria	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)

An adverse event (AE) is counted as treatment emergent (TE) if it started after taking first dose and on or before 14 days after last dose of study medication. A serious AE is also counted as TEAE if it started within 30 days of last dose.

Modified from source: Attachment TSFAE11.

Resultados de segurança

Eventos adversos globais

Os efeitos adversos foram considerados emergentes do tratamento (treatment emergent) quando surgiam entre o primeiro dia da primeira dose e os últimos 14 dias após a última dose, sendo que esse prazo se estendia para 30 dias quando os efeitos adversos eram considerados graves.

Spravato (escetamina)

Na fase aguda, do total de efeitos adversos, 231/336 (68%) foram associados à quetiapina e antidepressivo e 287/334 (85,9%) à escetamina e antidepressivo.

Tabela 8 - Sumário de eventos adversos.

	Quetiapine XR + Oral AD	Esketamine NS + Oral AD	Total
Analysis set: Safety	336	334	670
TEAE	231 (68.8%)	287 (85.9%)	518 (77.3%)
TEAE possibly related to study drug	184 (54.8%)	273 (81.7%)	457 (68.2%)
TEAE leading to study drug withdrawn	31 (9.2%)	8 (2.4%)	39 (5.8%)
TEAE leading to dose interruption/reduction	32 (9.5%)	22 (6.6%)	54 (8.1%)

An adverse event (AE) is counted as treatment emergent (TE) if it started after taking first dose and on or before 14 days after last dose of study medication. A serious AE is also counted as TEAE if it is started within 30 days of last dose.
Modified from source: Attachment TSFAE01A.

Na fase de manutenção, essa proporção foi de 78% vs 91,9%.

Eventos adversos graves

O total de eventos adversos graves variou entre 17/336 (5,1%) no braço da quetiapina e 19/334 (5,7%) no braço da escetamina.

Tabela 9 - Resultados de eventos adversos graves.

	Quetiapine XR + Oral AD	Esketamine NS + Oral AD	Total
Analysis set: Safety	336	334	670
Total no. subjects with Serious TEAE	17 (5.1%)	19 (5.7%)	36 (5.4%)
Psychiatric disorders	11 (3.3%)	9 (2.7%)	20 (3.0%)
Depression	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)
Suicidal ideation	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
Infections and infestations	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Bronchitis	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
COVID-19	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Cystitis	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Pilonidal disease	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Nervous system disorders	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
Cerebrovascular accident	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Dizziness	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Generalised tonic-clonic seizure	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Cardiac disorders	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Acute coronary syndrome	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Atrial fibrillation	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Gastrointestinal disorders	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Abdominal pain	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Pancreatitis	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Eye disorders	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
General disorders and administration site conditions	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Renal and urinary disorders	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)

An adverse event (AE) is counted as treatment emergent (TE) if it started after taking first dose and on or before 14 days after last dose of study medication. A serious AE is also counted as TEAE if it is started within 30 days of last dose.
Modified from source: Attachment TSFAE07A.

Descontinuação por eventos adversos

Na tabela 9 estão especificados a incidência de todos eventos adversos que levaram à descontinuação, por sistema de órgão.

O total de participantes que descontinuaram o fármaco por eventos adversos foi de 37/336 (11%) no braço da quetiapina e 14/334 (4,2%) no braço da escetamina. (diferença de risco= 11-4,2=6,8%).

Tabela 10 – Resultados de descontinuação.

	Quetiapine XR +	Esketamine NS +	Total
	Oral AD	Oral AD	
Analysis set: Safety	336	334	670
Total no. subjects with TEAE Leading to Discontinuation	37 (11.0%)	14 (4.2%)	51 (7.6%)
Nervous system disorders	18 (5.4%)	3 (0.9%)	21 (3.1%)
Sedation	7 (2.1%)	0	7 (1.0%)
Dizziness	4 (1.2%)	2 (0.6%)	6 (0.9%)
Somnolence	5 (1.5%)	0	5 (0.7%)
Psychiatric disorders	4 (1.2%)	4 (1.2%)	8 (1.2%)
Dissociation	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Suicide attempt	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Investigations	7 (2.1%)	0	7 (1.0%)
Weight increased	6 (1.8%)	0	6 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	6 (1.8%)	0	6 (0.9%)
Fatigue	4 (1.2%)	0	4 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Vomiting	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Abdominal pain	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Diarrhoea	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Cardiac disorders	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Acute coronary syndrome	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Atrial fibrillation	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)
Food craving	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Increased appetite	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Oropharyngeal pain	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Rhinalgia	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Lymphadenopathy mediastinal	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Congenital, familial and genetic disorders	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Brugada syndrome	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Eye disorders	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Cataract	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Infections and infestations	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Infectious mononucleosis	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)

	Quetiapine XR +	Esketamine NS +	Total
	Oral AD	Oral AD	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Arthralgia	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Rash	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)

An adverse event (AE) is counted as treatment emergent (TE) if it started after taking first dose and on or before 14 days after last dose of study medication. A serious AE is also counted as TEAE if it is started within 30 days of last dose.

Modified from source: Attachment TSFAE06A.

Mortalidade relacionada com o fármaco

Nenhuma morte foi associada quer à escetamina quer à quetiapina.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de escetamina foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, existe sugestão de benefício adicional de escetamina em relação a quetiapina, em termos de eficácia antidepressiva aguda, eficácia antidepressiva a longo prazo, e descontinuação do tratamento por eventos adversos; não mostrou benefício adicional em relação a prevenção de novos episódios depressivos, qualidade de vida, suicídio e tentativa de suicídio, redução de ideação suicida, mortalidade global, mortalidade relacionada com o fármaco, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por todas as causas, e potencial de abuso/dependência a 6 meses a 1 ano; e mostrou maior dano em termos de eventos adversos globais.

Eficácia antidepressiva aguda (p. ex. MADRS, HAM-D) - crítico

Na fase aguda (8ª semana), dos 336 doentes submetidos à combinação escetamina + antidepressivo oral, 91 encontravam-se em remissão clínica de acordo com a MADRS (taxa de remissão de 27,1%) *versus* 60 doentes no braço da quetiapina (dos 340 submetidos a quetiapina e antidepressivo oral) (taxa de remissão de 17,6%), havendo significância estatística para esta diferença ($p=0,003$). A redução do risco absoluto é de 9,44%, sendo que os intervalos de confiança da estimativa se situam entre 3,19% a 15,68%.

Tendo por objetivo estimar a magnitude do efeito do tratamento, calculou-se a razão de chances e respetivos intervalos de confiança a 95%. Na semana 8, com a escetamina, observava-se uma redução no risco de não se atingir uma remissão de 52% (razão de chances 0,483; IC95% 0,347 a 0,674; $p<0,0001$). Este intervalo de confiança a 95% classifica a magnitude do efeito do tratamento como major/substancial.

Consequentemente, foi demonstrado benefício adicional de escetamina em comparação com quetiapina, em relação a eficácia antidepressiva aguda.

Eficácia antidepressiva a longo termo (p. ex MADRS, HAM-D) - Crítico

Na fase de manutenção (longo termo), às 32 semanas, dos 340 doentes submetidos a quetiapina e antidepressivo, 48 (14,1%) encontravam-se em remissão tanto às 8 como às 32 semanas; dos 336 doentes submetidos a escetamina e antidepressivo, 73 doentes (21,7%) encontravam-se em remissão tanto às 8 como às 32 semanas, havendo significância estatística para esta diferença ($p=0,008$). A redução do risco absoluto é de 7,61%, sendo que os intervalos de confiança da estimativa se situam entre 1,85% a 13,37%.

Tendo por objetivo estimar a magnitude do efeito do tratamento, calculou-se a razão de chances e respetivos intervalos de confiança a 95%. Na semana 32, com a escetamina, observava-se uma redução no risco de não se atingir uma remissão de 45% (razão de chances 0,546; IC95% 0,402 a 0,740; $p=0,0001$). Este intervalo de confiança a 95% classifica a magnitude do efeito do tratamento como major/substancial.

Spravato (escetamina)

Deste modo, foi demonstrado benefício adicional de escetamina em comparação com quetiapina, em relação a eficácia antidepressiva a longo termo.

Prevenção de novos episódios depressivos (p. ex um ano) - Importante

Não foram reportados dados de prevenção de novos episódios depressivos (p. ex um ano), uma vez que a duração do estudo foi de 32 semanas.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de escetamina em comparação com quetiapina, em relação a prevenção de novos episódios depressivos (p. ex um ano).

Qualidade de vida – Crítico

A qualidade de vida foi avaliada pelos questionários SF-36, QLDS, e EQ-5D-5L.

Em relação ao SF-36, a diferença de tratamento (95% de IC) entre escetamina e quetiapina foi de 2.6 (0.8, 4.4) na semana 8, e 2.5 (0.3, 4.8) na semana 32. A diferença mínima clinicamente importante (MID), para a escala SF-36, está estimada em 5 pontos (*Michael P. Hengartner, Martin Plöderl. BMJ Evidence Based Medicine, 2021*). Assim, a diferença entre grupos de tratamento embora com significado estatístico, não atingiu a diferença minimamente importante.

Em relação ao questionário *Quality-of-Life in Depression Scale (QLDS)*, a diferença de tratamento (95% de IC) entre escetamina e quetiapina foi de -2.8 (-4.2, -1.4) na semana 8, e -2.1 (-3.7, -0.6) na semana 32. A diferença mínima clinicamente importante (MID), para a escala QLDS, está estimada em 8 pontos (*Rozjabek H et al. J Patient J Patient Rep Outcomes. 2022 Jul 10;6(1):74*). Deste modo, a diferença entre grupos de tratamento embora com significado estatístico, não atingiu a diferença minimamente importante.

Em relação ao questionário EQ-5D-5L (VAS), a diferença de tratamento (95% de IC) entre escetamina e quetiapina foi de 4,0 (1,2, 6,8) na semana 8, e 2,3 (-0,8, 5,5) na semana 32. A diferença minimamente importante para o questionário EQ-5D-5L não é reportada pelo TAIM e não foi identificada.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de escetamina em comparação com quetiapina, em relação a qualidade de vida.

Suicídio e tentativa de suicídio - Crítico

Houve 1 tentativa de suicídio em cada braço, totalizando 2 em todo o ensaio. Não houve nenhum suicídio completo reportado.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de escetamina em comparação com quetiapina, em relação a suicídios ou tentativas de suicídio.

Redução da ideação suicida (p. ex Beck Scale for Suicide Ideation) – Crítico

A ideação suicida foi avaliada pela escala *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSR)*.

No basal, o número de indivíduos que tinham ideação ou comportamento suicida era 52/334 (15.6%) no braço da escetamina e 42/336 (12.5%) no braço da quetiapina. À semana 8, os números diminuíram para 21/300 (7.0%) no braço da escetamina e 18/265 (6.8%) no braço da quetiapina. (diferença de risco=6,8-7= -0,2%). À semana 32, os números foram de 7/250 (2.8%) no braço da escetamina e 5/203 (2.5%) no braço da quetiapina, com uma diferença de risco entre grupos de -0,3% (razão de chances 1,141; IC95% 0,357 a 3,650; p= 0,824). De salientar, que estes dados incluem uma perda para seguimento de um elevado número de doentes, uma vez que quase 100 doentes no braço da escetamina, e mais de 130 doentes no braço da quetiapina não foram incluídos na análise.

Na fase aguda, 12/275 (4.4%) dos participantes no braço da escetamina e 17/286 (5.9%) dos participantes do braço da quetiapina reportaram ideação suicida que surgiu durante o tratamento *versus a baseline*. (diferença de risco=2,5-2,8= -0,3%).

Na fase de manutenção, 12/248 (4.8%) dos participantes no braço da escetamina e 7/211 (3.3%) participantes do braço da quetiapina reportaram a emergência de ideação suicida de novo, em relação à *baseline*, uma diferença de risco de +1,5% (razão de chances 1,482; IC95% 0,573 a 3,835; p= 0,418). Estes dados incluem uma perda para seguimento de um elevado número de doentes, uma vez que quase 100 doentes no braço da escetamina, e mais de 130 doentes no braço da quetiapina não foram incluídos na análise.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de escetamina em comparação com quetiapina, em relação a ideação suicida.

Spravato (escetamina)

Mortalidade Global - Crítico

Houve 2 mortes reportadas no estudo (uma morte em cada grupo de tratamento).

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de escetamina em comparação com quetiapina, em relação a mortalidade global.

Mortalidade relacionada com o fármaco - Crítico

Observaram-se duas mortes durante o estudo (uma morte em cada braço de tratamento), mas nenhuma morte foi associada quer à escetamina quer à quetiapina. O primeiro caso, uma mulher de 55 anos com hipertensão e diabetes tipo 2 e vacinação COVID recente, alocada ao braço da escetamina, que morreu após 2 meses do tratamento com escetamina de causa indeterminada. O segundo caso, uma mulher de 70 anos, com obesidade, inatividade e infecção recente a COVID-19, alocada ao braço da quetiapina, que teve um AVC após 4 meses do tratamento com quetiapina 300mg diário.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de escetamina em comparação com quetiapina, em relação a mortalidade relacionada com o tratamento.

Eventos adversos globais - Importante

Os efeitos adversos foram considerados emergentes do tratamento (*treatment emergent*) quando surgiam entre o primeiro dia da primeira dose e os últimos 14 dias após a última dose, sendo que esse prazo se estendia para 30 dias quando os efeitos adversos eram considerados graves.

Na fase aguda, do total de efeitos adversos, 231/336 (68%) foram associados à quetiapina e antidepressivo e 287/334 (85,9%) à escetamina e antidepressivo (razão de chances 2,779; IC95% 1,888 a 4,080; $p < 0,0001$). Na fase de manutenção, essa proporção foi de 78% vs 91,9%.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de escetamina em comparação com quetiapina, em relação a eventos adversos globais, parecendo haver maior dano.

Eventos adversos graves - Crítico

O total de eventos adversos graves foi de 17/336 (5,1%) no braço da quetiapina e 19/334 (5,7%) no braço da escetamina (razão de chances 1,132; IC95% 0,578 a 2,218; $p = 0,718$).

Spravato (escetamina)

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de escetamina em comparação com quetiapina, em relação a eventos adversos graves.

Descontinuação por eventos adversos - crítico

O total de participantes que descontinuaram o fármaco por eventos adversos relacionados com o tratamento foi de 37/336 (11%) no braço da quetiapina e 14/334 (4,2%) no braço da escetamina, com uma diferença de risco (11-4,2) de 6,8% (razão de chances 0,354; IC95% 0,187 a 0,667; p= 0,0013).

Consequentemente, existe sugestão de benefício adicional de escetamina em comparação com quetiapina, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos. Contudo, estes dados devem ser interpretados com cuidado no contexto de um estudo com um desenho aberto.

Descontinuação de tratamento por todas as causas - crítico

Não foram reportados dados de descontinuação de tratamento de todas as causas.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de escetamina em comparação com quetiapina, em relação a descontinuação de tratamento por todas as causas.

Potencial de abuso/dependência, a 6 meses-1 ano

Não foram reportados dados de potencial abuso/dependência a 6 meses a 1 ano.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de escetamina em comparação com quetiapina, em relação a potencial abuso/dependência a 6 meses a 1 ano.

Tabela 11. Benefício adicional por medida de resultado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Eficácia antidepressiva aguda (p. ex. MADRS, HAM-D)	7	Escetamina + ISRS ou IRSN	Quetiapina	Sugestivo		
Eficácia antidepressiva a longo termo (p. ex. MADRS, HAM-D)	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	Quetiapina	Sugestivo		
Prevenção de novos episódios depressivos (p. ex. um ano)	6	Escetamina + ISRS ou IRSN	Quetiapina	Não provado	Não avaliado	NA
Qualidade de vida	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	Quetiapina	Não provado	Sem diferença estatística	NA
Suicídio e Tentativa de Suicídio	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	Quetiapina	Não provado	Não formalmente avaliado	NA
Redução da ideação suicida por escala validada (ex: Beck scale)	7	Escetamina + ISRS ou IRSN	Quetiapina	Não provado	Sem diferença estatística	NA
Mortalidade Global	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	Quetiapina	Não provado	Não formalmente avaliado	NA
Mortalidade relacionada com o fármaco	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	Quetiapina	Não provado	Não formalmente avaliado	NA
Eventos adversos globais	6	Escetamina + ISRS ou IRSN	Quetiapina	Não provado	Não formalmente avaliado	NA
Eventos adversos graves	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	Quetiapina	Não provado	Não formalmente avaliado	NA
Descontinuação por eventos adversos e por todas as causas	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	Quetiapina	Não provado	Não formalmente avaliado	NA
Potencial de abuso/dependência, a 6 meses-1 ano	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	Quetiapina	Não provado	Não formalmente avaliado	NA

Tabela 12. Benefício adicional por medida de resultado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Eficácia antidepressiva aguda (p. ex. MADRS, HAM-D)	7	Escetamina + ISRS ou IRSN	– Outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eficácia antidepressiva a longo termo (p. ex. MADRS, HAM-D)	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	Outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Prevenção de novos episódios depressivos (p. ex. um ano)	6	Escetamina + ISRS ou IRSN	Outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Qualidade de vida	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	Outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Suicídio e Tentativa de Suicídio	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	Outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Redução da ideação suicida por escala validada (ex: Beck scale)	7	Escetamina + ISRS ou IRSN	Outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Mortalidade Global	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	Outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Mortalidade relacionada com o fármaco	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	Outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eventos adversos globais	6	Escetamina + ISRS ou IRSN	Outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eventos adversos graves	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	Outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Descontinuação por eventos adversos e por todas as causas	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	Outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Potencial de abuso/dependência, a 6 meses-1 ano	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	Outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro

Tabela 13. Benefício adicional por medida de resultado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Eficácia antidepressiva aguda (p. ex. MADRS, HAM-D)	7	Escetamina + ISRS ou IRSN	– Psicoterapia + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eficácia antidepressiva a longo termo (p. ex. MADRS, HAM-D)	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	Psicoterapia + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Prevenção de novos episódios depressivos (p. ex. um ano)	6	Escetamina + ISRS ou IRSN	Psicoterapia + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Qualidade de vida	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	Psicoterapia + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Suicídio e Tentativa de Suicídio	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	Psicoterapia + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Redução da ideação suicida por escala validada (ex: Beck scale)	7	Escetamina + ISRS ou IRSN	Psicoterapia + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Mortalidade Global	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	Psicoterapia + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Mortalidade relacionada com o fármaco	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	Psicoterapia + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eventos adversos globais	6	Escetamina + ISRS ou IRSN	Psicoterapia + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eventos adversos graves	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	Psicoterapia + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Descontinuação por eventos adversos e por todas as causas	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	Psicoterapia + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Potencial de abuso/dependência, a 6 meses-1 ano	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	Psicoterapia + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro

Tabela 14. Benefício adicional por medida de resultado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Eficácia antidepressiva aguda (p. ex. MADRS, HAM-D)	7	Escetamina + ISRS ou IRSN	ECT + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eficácia antidepressiva a longo termo (p. ex. MADRS, HAM-D)	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	ECT + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Prevenção de novos episódios depressivos (p. ex. um ano)	6	Escetamina + ISRS ou IRSN	ECT + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Qualidade de vida	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	ECT + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Suicídio e Tentativa de Suicídio	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	ECT + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Redução da ideação suicida por escala validada (ex: Beck scale)	7	Escetamina + ISRS ou IRSN	ECT + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Mortalidade Global	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	ECT + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Mortalidade relacionada com o fármaco	9	Escetamina + ISRS ou IRSN	ECT + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eventos adversos globais	6	Escetamina + ISRS ou IRSN	ECT + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eventos adversos graves	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	ECT + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Descontinuação por eventos adversos e por todas as causas	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	ECT + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro
Potencial de abuso/dependência, a 6 meses-1 ano	8	Escetamina + ISRS ou IRSN	ECT + ISRS ou IRSN	Não provado	Não avaliado	Não claro

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como baixa/muito baixa para todas as medidas de resultado (Tabela abaixo).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa/muito baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 15- Avaliação da certeza de resultados

Outcomes	Risco de viés*					Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo outcomes	Outros*						
Eficácia anti-depressiva aguda (p. ex. MADRS, HAM-D)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	NA	Baixa	Crítico	1
Eficácia anti-depressiva a longo termo (p. ex MADRS, HAM-D)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	NA	Muito baixa	Crítico	1
Prevenção de novos episódios depressivos (p. ex um ano)										Importante	1
Qualidade de vida	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Muito baixa	Crítico	1
Suicídio e Tentativa de Suicídio	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Muito baixa	Crítico	1
Redução da ideação suicida por escala validada (ex: Beck scale)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	NA	Muito baixa	Crítico	1
Mortalidade Global	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Baixa	Crítico	1
Mortalidade relacionada com o fármaco	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Baixa	Crítico	1
Eventos adversos globais	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Baixa	Importante	1
Eventos adversos graves	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Muito baixa	Importante	1
Descontinuação por eventos adversos e por todas as causas	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Muito baixa	Crítico	1
Potencial de abuso/dependência, a 6 meses-1 ano										Crítico	1

*"sim" significa baixo risco de viés ou ausência de problema nesse domínio

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional da escetamina na indicação “em associação com um ISRS ou IRSN, 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.”

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de escetamina numa única população (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); em que a intervenção era escetamina mais ISRS ou IRSN; e os comparadores eram outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN, antipsicóticos de segunda geração (p. ex: risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol) + ISRS ou IRSN, psicoterapia + ISRS ou IRSN, e ECT + ISRS ou IRSN.

O estudo Escape-TRD foi um estudo multicêntrico, de fase 3b, aleatorizado, aberto (os braços de tratamento estavam ocultados para os avaliadores de endpoints), que incluiu 676 doentes com depressão resistente, que foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem doses flexíveis (de acordo com o RCM) de escetamina spray nasal (n= 336) em combinação com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI) ou inibidor da recaptção serotonina-noradrenalina (SNRI); ou quetiapina de libertação prolongada, em combinação com SSRI ou SNRI, e avaliou a remissão da doença, definida como uma pontuação de 10 ou menos na Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), avaliada na semana 8, e na semana 32. A pontuação do MADRS varia entre 0 e 60, com as pontuações mais altas indicando maior depressão.

O estudo incluiu doentes adultos com idades entre 18 e 74 anos, com depressão major ou recorrente (sem sintomas psicóticos) segundo o DSM-5, sob tratamento com antidepressivo (SSRI ou SNRI), há pelo menos 6 semanas e titulada na máxima dose, tendo havido não resposta (<25% de melhoria dos sintomas, mas com melhoria clínica mínima), tendo havido não resposta em pelo menos 2 tratamentos com antidepressivos de classes diferentes no episódio atual depressivo. Foram excluídos do estudo doentes que receberam no atual episódio depressivo tratamento com escetamina, cetamina ou quetiapina (doses >50mg/d), que não responderam a ECTs, sem melhoria nenhuma com atual tratamento antidepressivo, que foram submetidos a estimulação do nervo vago ou estimulação cerebral

profunda no atual episódio. Além disso foram excluídos também doentes com diagnóstico prévio ou atual de psicose, perturbação afetiva bipolar, POC, ou debilidade, autismo e várias perturbações de personalidade, início da doença afetiva >55 anos, ideação homicida, ideação suicida com intenção de ação no mês prévio à aleatorização, perturbação de uso de substâncias moderada a grave, história prévia de perturbação mental relacionada com o uso de alucinogénicos (cetamina, PCP, MDMA, LSD), doenças neurodegenerativas ou défice cognitivo ligeiro. Adicionalmente foram excluídos doentes com doença física, nomeadamente: cerebrovascular, cardíaca, hepática, tiróide, metabólica, oncológica, hematológica (vide páginas 30-32 do CSR para caracterização exaustiva).

Os participantes foram alocados num rácio de 1:1 para um dos dois braços do estudo: SSRIs/SNRIs + spray nasal de escetamina; ou SSRIs/SNRIs + quetiapina XR. A aleatorização foi centralizada, e realizada com base num algoritmo de aleatorização gerado por computador, sob a supervisão do promotor. A aleatorização foi equilibrada utilizando blocos de permutação e estratificada por idade (18 a 64 anos vs. 65 a 74 anos) e número total de tratamentos (2 vs. 3 ou mais). Os clínicos e doentes e investigadores envolvidos no estudo não estavam ocultados em relação aos braços de tratamento (estudo aberto). Apenas os avaliadores do outcome escala MADRS estavam ocultados.

O endpoint primário do estudo foi a remissão clínica determinada pela MADRS ≤ 10 à semana 8 (endpoint primário). O endpoint secundário principal foi a ausência de recaída, isto é: MADRS ≥ 22 , hospitalização psiquiátrica ou tentativa de suicídio ou suicídio até à semana 32. Os outros endpoints secundários foram a eficácia MADRS avaliada pelo clínico; avaliação clínica do quadro depressivo (Clinician Global Impression, severity of change); escala de sintomas depressivos auto-reportada (Patient Health Questionnaire (PHQ-9)); escala de incapacidade auto-reportada (Sheehan Disability Scale (SDS)); escalas de qualidade de vida (SF-36, QLDS, ED-5D-5L); funcionalidade no trabalho auto-reportada (WPAI). Os outcomes de segurança incluíram eventos adversos e escala de ideação suicida e comportamentos (C-SSRS).

Para o endpoint primário, foi assumida uma taxa de remissão à semana 8 de 50% no grupo sob escetamina e de 35% no grupo controlo, e uma taxa de descontinuação de 17,5% em ambos os grupos (que foram classificados como não respondedores). Com um poder de 90% e um nível de significância estatística de 0,05, foi calculado um tamanho amostral necessário de 311 participantes por grupo (total de 622). Em relação ao endpoint secundário, entre os doentes que atingiram a remissão na semana 8,

foi calculada uma taxa de recaída de 30% para ambos os grupos de tratamento que descontinuaram a intervenção entre a semana 8 e a 32 (o que se estimou para 10% dos doentes), o que levou a um cálculo amostral de 270 participantes por grupo (540 no total) para atingir um poder de 80%. A taxa de remissão às 8 semanas (endpoint primário) e a taxa de remissão à semana 8 sem recaída à semana 32 (endpoint secundário principal) foram testados através de um teste de qui-quadrado através da equação de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustada para a idade e o número de tratamentos prévios. Os doentes foram classificados como respondedores livres de recaída se se verificasse remissão à semana 8 e não se verificasse recaída até à semana 32. Todos os outros participantes foram considerados como tendo um outcome negativo. Para outcomes contínuos/ordinais, foi utilizada estatística descritiva, e calculada a variação desde a baseline, que foi analisada através de um modelo misto para medidas repetidas. Foram analisados os dados sem imputação, e através do método last observation carried forward (LOCF). Para todas as abordagens são apresentadas as estimativas do tratamento e os intervalos de confiança a 95%.

Em termos de eficácia comparativa, escetamina mostrou benefício adicional em relação a quetiapina, em termos de eficácia antidepressiva aguda, eficácia antidepressiva a longo prazo, e descontinuação do tratamento por eventos adversos; não mostrou benefício adicional em relação a prevenção de novos episódios depressivos, qualidade de vida, suicídio e tentativa de suicídio, redução de ideação suicida, mortalidade global, mortalidade relacionada com o fármaco, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por todas as causas, e potencial de abuso/dependência a 6 meses a 1 ano; e mostrou maior dano em termos de eventos adversos globais.

Na fase aguda (8ª semana), dos 336 doentes submetidos à combinação escetamina + antidepressivo oral, 91 encontravam-se em remissão clínica de acordo com a MADRS (taxa de remissão de 27,1%) versus 60 doentes no braço da quetiapina (dos 340 submetidos a quetiapina e antidepressivo oral) (taxa de remissão de 17,6%), havendo significância estatística para esta diferença ($p=0,003$). A redução do risco absoluto é de 9,44%, sendo que os intervalos de confiança da estimativa se situam entre 3,19% a 15,68%.

Na fase de manutenção (longo termo), às 32 semanas, dos 340 doentes submetidos a quetiapina e antidepressivo, 48 (14,1%) encontravam-se em remissão tanto às 8 como às 32 semanas; dos 336 doentes submetidos a escetamina e antidepressivo, 73 doentes (21,7%) encontravam-se em remissão

Spravato (escetamina)

tanto às 8 como às 32 semanas, havendo significância estatística para esta diferença ($p=0,008$). A redução do risco absoluto é de 7,61%, sendo que os intervalos de confiança da estimativa se situam entre 1,85% a 13,37%. Tendo por objetivo estimar a magnitude do efeito do tratamento, calculou-se a razão de chances e respectivos intervalos de confiança a 95%. Na semana 32, com a escetamina, observava-se uma redução no risco de não se atingir uma remissão de 45% (razão de chances 0,546; IC95% 0,402 a 0,740; $p=0,0001$).

O total de participantes que descontinuaram o fármaco por eventos adversos relacionados com o tratamento foi de 37/336 (11%) no braço da quetiapina e 14/334 (4,2%) no braço da escetamina, com uma diferença de risco (11-4,2) de 6,8% (razão de chances 0,354; IC95% 0,187 a 0,667; $p=0,0013$).

Os efeitos adversos foram considerados emergentes do tratamento (treatment emergent) quando surgiam entre o primeiro dia da primeira dose e os últimos 14 dias após a última dose, sendo que esse prazo de estendia para 30 dias quando os efeitos adversos eram considerados graves. Na fase aguda, do total de efeitos adversos, 231/336 (68%) foram associados à quetiapina e antidepressivo e 287/334 (85,9%) à escetamina e antidepressivo (razão de chances 2,779; IC95% 1,888 a 4,080; $p<0,0001$). Na fase de manutenção, essa proporção foi de 78% vs 91,9%.

Não foram reportados dados de prevenção de novos episódios depressivos, descontinuação de tratamento de todas as causas, e potencial de abuso/dependência.

Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico ou relevância clínica em relação a qualidade de vida, suicídio e tentativa de suicídio, ideação suicida, mortalidade global, mortalidade relacionada com o tratamento, e eventos adversos graves.

Contudo, considerou-se que existem alguns motivos de preocupação.

Em primeiro lugar, trata-se de um estudo com um desenho aberto, não ocultado, cujos endpoints principais são medidas de resultado subjetivas. É certo que TAIM utilizou medidas de mitigação do risco de viés, em que os braços a que os doentes estavam alocados estavam ocultos para os avaliadores do outcome escala MADRS. Contudo, uma vez que os doentes conheciam os braços de tratamento a que estavam alocados, as suas respostas aos avaliadores de medidas de resultado podiam estar

Spravato (escetamina)

influenciadas por esse facto. Adicionalmente, o risco de viés foi considerado elevado para a qualidade de vida e segurança.

Globalmente, a escetamina esteve associada a uma maior incidência de eventos adversos, embora não se observasse uma diferença entre grupos de tratamento em relação a eventos adversos graves.

No estudo ESCAPE TRD foram excluídos doentes com diagnóstico prévio ou atual de psicose, perturbações de personalidade de cluster B, e ideação suicida recente (com intenção, com ou sem plano), o que limita a sua aplicação aos doentes com depressão refratária no contexto clínico, que apresentam muitas vezes estas características.

O estudo ESCAPE-TRD apenas permite avaliação comparativa com um dos múltiplos comparadores selecionados na matriz inicial de avaliação, pelo que não permite uma avaliação comparativa robusta com as alternativas utilizadas na prática nacional.

Realça-se que o efeito benéfico da escetamina face a placebo é incerto, sendo que dos 3 ensaios de indução controlados com placebo (ver Anexo 1), 2 ensaios não demonstraram benefício estatisticamente significativo face a placebo. Apenas 1 ensaio controlado de curta duração (4 semanas) mostrou uma diferença estatisticamente significativa no outcome primário. Sendo a perturbação depressiva major uma doença prolongada, o balanço entre os benefícios e riscos potenciais deste fármaco a longo prazo é muito incerto. De notar que o risco de abuso ou uso inapropriado da escetamina é uma preocupação potencial, sobre a qual não foram submetidos dados pelo titular de AIM. Expressa-se ainda preocupação sobre o risco de os doentes receberem escetamina de forma desadequada antes de tratamentos mais adequados e com perfil de risco-benefício melhor conhecido a longo prazo, como as estratégias de potenciação oral, a psicoterapia e a eletroconvulsivoterapia.

Conclusões

Foi analisado o benefício adicional da escetamina na indicação “em associação com um ISRS ou IRSN, 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.”

Spravato (escetamina)

Concluiu-se que existe sugestão de benefício adicional de escetamina em combinação com SSRI ou SNRI, em relação a quetiapina em combinação com SSRI ou SNRI.

Concluiu-se ainda que não foi demonstrado benefício adicional de escetamina em combinação com SSRI ou SNRI, em relação a outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN; psicoterapia + ISRS ou IRSN; ou ECT + ISRS ou IRSN. Contudo, recomenda-se o financiamento de escetamina em associação com um ISRS ou IRSN, ao abrigo da legislação em vigor.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

Um estudo multicêntrico (ESCAPE-TRD), de fase 3b, aleatorizado, aberto (os braços de tratamento estavam ocultados para os avaliadores de endpoints), que incluiu 676 doentes com depressão resistente, que foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem doses flexíveis (de acordo com o RCM) de escetamina spray nasal (n= 336) em combinação com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI) ou inibidor da recaptção serotonina-noradrenalina (SNRI); ou quetiapina de libertação prolongada, em combinação com SSRI ou SNRI, e avaliou a remissão da doença, definida como uma pontuação de 10 ou menos na Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), avaliada na semana 8, e na semana 32, sugeriu a existência de benefício adicional de escetamina em relação a quetiapina, em termos de eficácia antidepressiva aguda, eficácia antidepressiva a longo prazo, e descontinuação do tratamento por eventos adversos; não mostrou benefício adicional em relação a prevenção de novos episódios depressivos, qualidade de vida, suicídio e tentativa de suicídio, redução de ideação suicida, mortalidade global, mortalidade relacionada com o fármaco, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por todas as causas, e potencial de abuso/dependência a 6 meses a 1 ano; e mostrou maior dano em termos de eventos adversos globais.

Na fase aguda (8ª semana), dos 336 doentes submetidos à combinação escetamina + antidepressivo oral, 91 encontravam-se em remissão clínica de acordo com a MADRS (taxa de remissão de 27,1%) versus 60 doentes no braço da quetiapina (dos 340 submetidos a quetiapina e antidepressivo oral) (taxa de remissão de 17,6%), havendo significância estatística para esta diferença ($p=0,003$). A redução do risco absoluto é de 9,44%, sendo que os intervalos de confiança da estimativa se situam entre 3,19% a 15,68%.

Na fase de manutenção (longo termo), às 32 semanas, dos 340 doentes submetidos a quetiapina e antidepressivo, 48 (14,1%) encontravam-se em remissão tanto às 8 como às 32 semanas; dos 336 doentes submetidos a escetamina e antidepressivo, 73 doentes (21,7%) encontravam-se em remissão tanto às 8 como às 32 semanas, havendo significância estatística para esta diferença ($p=0,008$). A redução do risco absoluto é de 7,61%, sendo que os intervalos de confiança da estimativa se situam entre 1,85% a 13,37%.

O total de participantes que descontinuaram o fármaco por eventos adversos relacionados com o tratamento foi de 37/336 (11%) no braço da quetiapina e 14/334 (4,2%) no braço da escetamina, com uma diferença de risco (11-4,2) de 6,8% (razão de chances 0,354; IC95% 0,187 a 0,667; $p= 0,0013$). Contudo, este efeito favorável da escetamina deve ser interpretado com cuidado no contexto de um estudo com um desenho aberto.

Os efeitos adversos foram considerados emergentes do tratamento (treatment emergent) quando surgiam entre o primeiro dia da primeira dose e os últimos 14 dias após a última dose, sendo que esse prazo de estendia para 30 dias quando os efeitos adversos eram considerados graves. Na fase aguda, do total de efeitos adversos, 231/336 (68%) foram associados à quetiapina e antidepressivo e 287/334 (85,9%) à escetamina e antidepressivo (razão de chances 2,779; IC95% 1,888 a 4,080; $p<0,0001$). Na fase de manutenção, essa proporção foi de 78% vs 91,9%.

Não foram submetidos dados comparativos de escetamina com outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN; psicoterapia + ISRS ou IRSN; ou ECT + ISRS ou IRSN, não tendo a empresa demonstrado a impossibilidade de realização destas comparações.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional da escetamina na indicação *“em associação com um ISRS ou IRSN, 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.”*

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de escetamina em combinação com SSRI ou SNRI, em relação a quetiapina em combinação com SSRI ou SNRI.

Concluiu-se ainda que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de escetamina em combinação com SSRI ou SNRI, em relação a outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN; psicoterapia + ISRS ou IRSN; ou ECT + ISRS ou IRSN. Contudo, recomenda-se o financiamento de escetamina em associação com um ISRS ou IRSN, ao abrigo da legislação em vigor.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

Um estudo multicêntrico (ESCAPE-TRD), de fase 3b, aleatorizado, aberto (os braços de tratamento estavam ocultados para os avaliadores de *endpoints*), que incluiu 676 doentes com depressão resistente, que foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem doses flexíveis (de acordo com o RCM) de escetamina spray nasal (n= 336) em combinação com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI) ou inibidor da recaptção serotonina-noradrenalina (SNRI); ou quetiapina de libertação prolongada, em combinação com SSRI ou SNRI, e avaliou a remissão da doença, definida como uma pontuação de 10 ou menos na *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), avaliada na semana 8, e na semana 32, sugeriu a existência de benefício adicional de escetamina em relação a quetiapina, em termos de eficácia antidepressiva aguda, eficácia antidepressiva a longo prazo, e descontinuação do tratamento por eventos adversos; não mostrou benefício adicional em relação a prevenção de novos episódios depressivos, qualidade de vida, suicídio e tentativa de suicídio, redução de ideação suicida, mortalidade global, mortalidade relacionada com o fármaco, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por todas as causas, e potencial de abuso/dependência a 6 meses a 1 ano; e mostrou maior dano em termos de eventos adversos globais.

Na fase aguda (8ª semana), dos 336 doentes submetidos à combinação escetamina + antidepressivo oral, 91 encontravam-se em remissão clínica de acordo com a MADRS (taxa de remissão de 27,1%) *versus* 60 doentes no braço da quetiapina (dos 340 submetidos a quetiapina e antidepressivo oral) (taxa de remissão de 17,6%), havendo significância estatística para esta diferença (p=0,003). A redução do risco absoluto é de 9,44%, sendo que os intervalos de confiança da estimativa se situam entre 3,19% a 15,68%.

Na fase de manutenção (longo termo), às 32 semanas, dos 340 doentes submetidos a quetiapina e antidepressivo, 48 (14,1%) encontravam-se em remissão tanto às 8 como às 32 semanas; dos 336 doentes submetidos a escetamina e antidepressivo, 73 doentes (21,7%) encontravam-se em remissão tanto às 8 como às 32 semanas, havendo significância estatística para esta diferença (p=0,008). A

Spravato (escetamina)

redução do risco absoluto é de 7,61%, sendo que os intervalos de confiança da estimativa se situam entre 1,85% a 13,37%.

O total de participantes que descontinuaram o fármaco por eventos adversos relacionados com o tratamento foi de 37/336 (11%) no braço da quetiapina e 14/334 (4,2%) no braço da escetamina, com uma diferença de risco (11-4,2) de 6,8% (razão de chances 0,354; IC95% 0,187 a 0,667; p= 0,0013). Contudo, este efeito favorável da escetamina deve ser interpretado com cuidado no contexto de um estudo com um desenho aberto.

Os efeitos adversos foram considerados emergentes do tratamento (treatment emergent) quando surgiam entre o primeiro dia da primeira dose e os últimos 14 dias após a última dose, sendo que esse prazo de estendia para 30 dias quando os efeitos adversos eram considerados graves. Na fase aguda, do total de efeitos adversos, 231/336 (68%) foram associados à quetiapina e antidepressivo e 287/334 (85,9%) à escetamina e antidepressivo (razão de chances 2,779; IC95% 1,888 a 4,080; p<0,0001). Na fase de manutenção, essa proporção foi de 78% vs 91,9%.

Não foram submetidos dados comparativos de escetamina com outros antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN; psicoterapia + ISRS ou IRSN; ou ECT + ISRS ou IRSN, não tendo a empresa demonstrado a impossibilidade de realização destas comparações.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica da escetamina, em associação com um inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS) ou inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), em adultos com Perturbação Depressiva Major (PDM) resistente ao tratamento, que não responderam a pelo menos três tratamentos diferentes com antidepressivos, com estratégias de combinação ou potenciação oral, no episódio depressivo atual moderado a grave.

A avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS analisou o benefício adicional da escetamina na indicação “em associação com um ISRS ou IRSN, 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 recomendação farmacoterapêutica da CE-CATS previa a comparação da associação com ISRS ou IRSN, com os seguintes comparadores: (i) Outros

antidepressivos (p. ex. mirtazapina) + ISRS ou IRSN; (ii) Antipsicóticos de segunda geração (p. ex: risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol) + ISRS ou IRSN; (iii) Psicoterapia+ ISRS ou IRSN; (iv) eletroconvulsoterapia (ECT) + ISRS ou IRSN. O estudo económico realizado considera como comparador a utilização de quetiapina + ISRS ou IRSN – correspondente ao comparador (ii) identificado pela CE-CATS. Tal divergência é justificada pelo facto de que a CE-CATS concluiu que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável da escetamina em combinação com ISRS ou IRSN, em relação a quetiapina em combinação com ISRS ou IRSN, não tendo sido demonstrado VTA em relação aos outros comparadores.

A conclusão da CE-CATS baseia-se primariamente nos resultados do estudo ESCAPE-TRD (ensaio multicêntrico, de fase 3b, aleatorizado, aberto, que incluiu 676 doentes com depressão resistente, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 nos grupos de escetamina em combinação com ISRS ou IRSN, ou quetiapina em combinação com ISRS ou IRSN). Os resultados de ESCAPE-TRD indicaram significância estatística para a diferença na proporção de doentes em remissão clínica (de acordo com MADRS) a 8ª semana (fase aguda) e a 32ª semana (fase manutenção; longo-termo).

No modelo económico foi considerada a perspetiva do SNS e um horizonte temporal de 55 anos, que capta custos e consequências ao longo da vida dos doentes. Uma taxa de atualização de 4% foi utilizada para custos e benefícios.

Foi implementado um modelo de Markov com ciclos de 28 dias, permitindo entre ciclos a transição entre estádios. Foi considerada a correção de meio ciclo. Os doentes entram no modelo numa fase de episódio depressivo major (MDE), sendo alocados a um dos dois braços (tratamento com escetamina + ISRS/ISRN, ou tratamento com quetiapina + ISRS/ISRN). Em cada ciclo, o modelo permite a transição para outros estádios da doença, em função da resposta clínica dos doentes, nomeadamente da variação da pontuação MADRS – que avalia a gravidade dos episódios depressivos. São considerados quatro estádios menos graves da doença:

Resposta: uma melhoria da pontuação MADRS superior a 50%, mas com uma pontuação MADRS superior a 10.

Remissão: uma pontuação MADRS inferior ou igual a 10.

Spravato (escetamina)

Recuperação: um doente que permaneça nove ciclos consecutivos numa fase de remissão.

Transição de qualquer estágio para o estágio “Morte”.

Em cada ciclo no estágio de MDE, existe também a possibilidade de descontinuar o tratamento. Após cinco ciclos no estado MDE assume-se que não existe resposta do tratamento inicial e que os doentes descontinuem o tratamento (pressuposto com base nos resultados do ensaio ESCAPE-TRD, que indica ausência de resposta adicional significativa após este período). A descontinuação do tratamento implica a transição para tratamento subsequente, após o qual se atinge uma fase de tratamento não específico.

Os doentes nos restantes estádios podem também descontinuar o tratamento, bem como experienciar uma recaída – sendo que neste último caso transitam novamente para um estágio de MDE.

A análise foi baseada em dois ensaios clínicos: o estudo ESCAPE-TRD e o estudo SUSTAIN-1. Estes estudos foram utilizados para estimar as probabilidades de transição entre estádios do modelo. No estudo ESCAPE-TRD, utilizado como referência na avaliação farmacoterapêutica como acima indicado, foi demonstrada a eficácia do tratamento às 32 semanas, com maior taxa de remissão (55%) em relação ao comparador (37%).

O estudo SUSTAIN-1 (estudo de fase 3, que incluiu 297 doentes, e avaliou a eficácia da escetamina na prevenção de uma recorrência da doença, i.e., doentes em remissão ou com resposta estável após 16 semanas de tratamento), não foi utilizado na avaliação farmacoterapêutica. Este estudo demonstrou superioridade do tratamento, com menor superioridade de recaída (26,7%) em relação ao comparador (45,3%), entre outros parâmetros avaliados.

As probabilidades de transição do estado de MDE para um estágio de resposta, remissão e descontinuação foram calculadas a partir dos dados individuais do ensaio ESCAPE-TRD. Para estimar a probabilidade de recorrência da doença assumiu-se que esta seria, em ambos os braços, equivalente à probabilidade de recaída para um estágio de remissão durante o tratamento (1%). Este pressuposto tem impacto substancial nos resultados de custo-efetividade e é fonte de incerteza.

Para estimar a descontinuação do tratamento para um doente em recuperação foram utilizados dados do estudo SUSTAIN-1, dada a ausência de informação no estudo ESCAPE-TRD. Assumiu-se que 35,4% dos doentes descontinuem tratamento com escetamina imediatamente após atingirem o estágio de

recuperação. Para os restantes doentes, assume-se que todos descontinuam o tratamento até ao máximo de dois anos com base numa probabilidade por ciclo de 24,9%.

Foram utilizados dados do estudo ESCAPE-TRD para estimar as probabilidades de transição durante os tratamentos subsequentes. Adicionalmente, e devido ao reduzido número de recaídas e perda de resposta, foram utilizados dados da literatura (estudo STAR*D) para parametrizar o risco de perda de resposta e recaída durante o tratamento subsequente. Foi ajustada uma curva paramétrica com o modelo exponencial às curvas de Kaplan Meier reportadas no estudo STAR*D – implicando um risco constante de perda de resposta e recaída ao longo do tempo, que foi convertido numa probabilidade de transição. Novamente, e tal como para o tratamento inicial, para o tratamento subsequente o TAIM assumiu que a probabilidade de recorrência é equivalente à probabilidade de recaída durante o tratamento com escetamina.

Relativamente ao tratamento não específico, considerou-se a eficácia reportada num outro estudo publicado na literatura relativo a antidepressivos orais, que, a imagem da perda de resposta e recaída, foi também assumida como constante. Os riscos a dois meses neste estudo para descontinuação e recaída foram convertidos para probabilidades de transição.

O modelo considerou ainda a existência de eventos adversos (EA) nos dois braços de tratamento, com base no verificado no estudo ESCAPE-TRD. Foram considerados os EA experienciados por mais de 5% dos doentes, sendo assumido que os EA ocorrem apenas nas primeiras 4 semanas (a literatura demonstra que 92% dos EA são resolvidos no próprio dia).

Através dos dados individuais do questionário EQ-5D-5L, recolhidos no estudo ESCAPE-TRD, foi possível estimar os valores de utilidades para os vários estádios de saúde considerados no modelo. Estes valores foram calculados com base nas tarifas portuguesas. Devido ao reduzido número de observações no nono ciclo de remissão, assumiu-se a utilidade seria equivalente à do oitavo ciclo de remissão. Adicionalmente, considerou-se a desutilidade associada aos EA, obtidas através da literatura, sendo que as durações dos eventos adversos foram obtidas através do estudo ESCAPE-TRD.

Relativamente à mortalidade, foram considerados dois riscos distintos. Assumiu-se o risco de mortalidade da população portuguesa com base nas tábuas de mortalidade publicadas pelo INE. Considerou-se também uma probabilidade acrescida de morte decorrente da probabilidade aumentada

de suicídios para estes doentes – como descrito na literatura. Para os doentes com resposta o TAIM assumiu metade da probabilidade estimada para o estágio MDE. Assumiu-se que não existia excesso de mortalidade para os doentes em remissão ou em recuperação.

A quantificação de recursos consumidos foi estimada a partir de um painel de peritos portugueses. Os recursos considerados incluíram os custos associados ao seguimento dos doentes em tratamentos e o custo dos eventos adversos. Estes custos consistiram em consultas, episódios de urgência, internamentos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica e medicação. Para cada recurso de saúde foi considerado o preço unitário descrito nos documentos oficiais – nomeadamente na Portaria 207/2017 e 254/2018.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão. No entanto, o resultado é marcado por forte incerteza, nomeadamente no que diz respeito à probabilidade de recorrência e os seus pressupostos. No entanto, o RCEI apresenta um valor aceitável no contexto português, incluindo para valores mais extremos de eficácia, pelo que a CE-CATS recomenda o seu financiamento.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.