

Spravato[®]
(escetamina)
solução para pulverização nasal



Monografia SPRAVATO[®]

Monografia SPRAVATO[®]

Johnson & Johnson
Innovative Medicine

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

Lagoas Park, Edifício 9, 2740 - 262 Porto Salvo | Portugal | <https://innovativemedicine.jnj.com/portugal/>

Sociedade por quotas - Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Oeiras,
sob o n.º 10576 | Capital Social €2.693.508,64 | N.º Contribuinte 500 189 412

Material promocional elaborado em maio de 2025 | CP-517069

Monografia **SPRAVATO®**

Spravato®
(escetamina)
solução para pulverização nasal 

Índice

Lista de Abreviaturas	6
Lista de Figuras	8
Lista de Tabelas	9
1 Ficha Informativa	11
1.1 Nome do medicamento	12
1.2 Denominação comum internacional (DCI)	12
1.3 Classificação quanto à dispensa	12
1.4 Mecanismo de ação	12
1.5 Formas farmacêuticas/apresentações	12
1.6 Indicação terapêutica	13
1.7 Modo de administração	13
a. Avaliação antes do tratamento	13
b. Observação após a administração	13
c. Modo de administração	13
1.8 Posologia, recomendações e duração/esquema de tratamento	14
a. Perturbação Depressiva Major Resistente ao Tratamento	14
b. Tratamento agudo de curta duração em situações de urgência psiquiátrica devido a Perturbação Depressiva Major	15
c. Recomendações de ingestão de alimentos e líquidos antes da administração	15
d. Corticosteroides nasais ou descongestionantes nasais	15
e. Sessão(ões) de tratamento perdida(s)	15
1.9 Contraindicações	16
1.10 Populações especiais, advertências, precauções especiais de utilização	16
a. Populações especiais	16
b. Compromisso hepático	16
c. Compromisso renal	16
d. Sintomas do trato urinário	16
e. População pediátrica	16
f. Género e peso corporal	16
g. Rinite alérgica	17
h. Compromissos motor e neuropsiquiátrico	17
i. Doentes Japoneses e Chineses com Perturbação Depressiva Major Resistente ao Tratamento	17
j. Depressão respiratória	17
k. Efeito na pressão arterial	17
l. Doentes com perturbações cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis	18
m. Suicídio/ pensamentos suicidas ou agravamento clínico	18
n. Abuso, dependência, privação de drogas	18
o. Potencial de abuso	18
p. Outras populações em risco	18
1.11 Interações medicamentosas e outras formas de interação	19
1.12 Fertilidade, gravidez e aleitamento	19
a. Mulheres com potencial para engravidar	19
b. Gravidez	19
c. Amamentação	19
d. Fertilidade	19
1.13 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas	20

1.14	Efeitos indesejáveis	20
a.	Resumo do perfil de segurança	20
b.	Descrição das acontecimentos adversos selecionadas	20
1.15	Sobredosagem	21
a.	Sintomas	21
b.	Tratamento	21
1.16	Dados de segurança pré-clínica	21
2	Introdução à Depressão Resistente ao Tratamento	23
2.1.	Depressão Resistente ao Tratamento	24
2.2.	Necessidade clínica na Depressão Resistente ao Tratamento	25
2.3	Realidade em Portugal	27
3	Introdução à Perturbação Depressiva Major em Urgência Psiquiátrica	29
3.1.	Perturbação Depressiva Major em urgência psiquiátrica	30
3.2.	Necessidade clínica na Perturbação Depressiva Major em urgência psiquiátrica	31
4	Resumo da Evidência Clínica	33
4.1	Estudos de Aprovação	34
4.2	Objetivos dos estudos – medidas de avaliação	38
4.3	Estudo TRANSFORM-2: Estudo de curta duração – Fase de Indução	39
a.	Desenho do estudo	39
b.	Braços de tratamento	42
c.	População em estudo e Objetivos	42
d.	Características dos doentes	45
e.	Resultados de eficácia	46
f.	Resultados de Segurança.	53
4.4	Estudo SUSTAIN-1: Estudo de longa duração – Fase de Manutenção	55
a.	Desenho do Estudo	55
b.	Braços de tratamento	58
c.	População em estudo e Objetivos	58
d.	Características dos doentes	62
e.	Resultados de Eficácia	62
4.5	Estudo SUSTAIN-3.	70
a.	Desenho do Estudo	70
b.	População em Estudo	70
c.	Resultados de Eficácia e Segurança	72
4.6	Estudo ESCAPE-TRD	72
a.	Desenho do Estudo	72
b.	População do Ensaio ESCAPE-TRD	73
c.	Principais Resultados de Eficácia	74
d.	Resultados de Segurança	76
4.7	Estudo ASPIRE I & II	79
a.	Desenho e Objetivo	79
b.	População dos estudos ASPIRE	79
c.	Características dos doentes	80
d.	Resultados de Eficácia	80
e.	Resultados de Segurança	83
4.8	Estudo ICEBERG	84
a.	Desenho do Estudo	84
b.	Conclusões	84

Índice

5	Recomendações da Associação Mundial de Psiquiatria (WPA)	87
6	Documentação Regulamentar e Relatório de Avaliação Prévia	91
7	Informação de Preço e Valor Económico.	95
8	Referências	99
9	Contactos	107

Lista de Abreviaturas

AA	Acontecimento Adverso
AAG	Acontecimento Adverso Grave
AD	Antidepressivo
ADT	Antidepressivo Tricíclico
AAET	Acontecimento Adverso Emergente do Tratamento
Akt	<i>Protein Kinase B</i>
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
ANCOVA	Análise de Covariância
ASA	<i>American Society of Anesthesiologist</i>
ATT	<i>Rescaled Average Treatment effect among Treated</i>
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
Ca	Cálcio
CADSS	<i>Clinician Administered Dissociative States Scale</i>
CGI-S	<i>Clinical Global Impression-Severity Scale</i>
CGI-SS	<i>Clinical Global Impression - Severity of Suicidality</i>
C-SSRS	<i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção Geral da Saúde
DRT	Depressão Resistente ao Tratamento
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ECT	Eletroconvulsivoterapia
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EQ-5D-5L	<i>EuroQol-5-Dimension 5-Level</i>
EQ-VAS	<i>EuroQol-visual analogue scale</i>
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinases</i>
ESC	Escetamina
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FM	Fase de Manutenção
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i>
GAD-7	<i>Generalized Anxiety Disorder</i>
GSK3	<i>Glycogen Synthase Kinase 3</i>
HAM-D	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
HVLT-R	<i>Hopkins Verbal Learning Test-Revised</i>
IC	Intervalo de Confiança
IDS-C30	<i>Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician Related</i>
IMAO	Inibidor da Monoamina Oxidase
IMC	Índice de Massa Corporal
IND	Indução
INE	Instituto Nacional de Estatística
IRSN	Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
IV	Intravenoso
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LS	<i>Least Square</i>
KM	<i>Kaplan-Meier</i>
LOCF	Última observação efetuada
MA	Manutenção
MADRS	<i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology</i>
mg	Miligrama
MGH-ATRQ	<i>Massachusetts General Hospital-Antidepressant Treatment Response Questionnaire</i>
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
mmHg	Milímetro de Mercúrio
MMRM	<i>Mixed-effect Model Repeated Measure</i>
MOAA/S	<i>Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation</i>
MST	<i>Magnetic Seizure Therapy</i>
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NA	Não Aplicável
NE	Não Estimado
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
NNT	Número Necessário para Tratar
NRI	Imputação de Não-respondedor
OMS	Organização Mundial de Saúde
OP	Otimização
PA	Pressão Arterial
PDM	Perturbação Depressiva Major
PDM-UP	Perturbação Depressiva Major em urgência psiquiátrica
PHQ-9	<i>Patient Health Questionnaire-9</i>
PP1	<i>Protein Phosphatase 1</i>
PRO	<i>Patient-reported Outcome</i>
PVH	Preço de Venda Hospitalar
QALY	<i>Quality-adjusted Life Year</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RWE	<i>Real World Evidence</i>
SDS	<i>Sheehan Disability Scale</i>
SE	<i>Standard Error</i>
SIQA	<i>Site Independent Qualification Assessment</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SoC	<i>Standard of Care</i>
STAR*D	<i>Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression</i>
TrkB	<i>Tropomyosin Receptor Kinase B</i>
XR	Libertação Prolongada
YLD	<i>Years Lived with Disability</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
WPA	<i>World Psychiatry Association</i>

Lista de Figuras

- Figura 1** Representação esquemática do papel do glutamato na Depressão
- Figura 2** Representação esquemática do programa de desenvolvimento clínico da escetamina na Depressão Resistente ao Tratamento e na Perturbação Depressiva Major em urgência psiquiátrica
- Figura 3** Objetivos dos 8 estudos de fase III, de curta e longa duração, que avaliaram o tratamento da DRT e da PDM-UP com Spravato® em associação com AD oral recém-iniciado
- Figura 4** Representação esquemática dos vários estudos da escetamina na Depressão Resistente ao Tratamento e na Perturbação Depressiva Major em urgência psiquiátrica
- Figura 5** Desenho do estudo TRANSFORM-2
- Figura 6** Plano de análise dos objetivos primários e secundários principais do TRANSFORM-2
- Figura 7** Pontuação total da MADRS média desde o início até ao dia 28 – Fase de indução em dupla ocultação
- Figura 8** Alterações médias desde o início do tratamento na MADRS, SDS e PHQ-9
- Figura 9** Taxas de Resposta e Remissão ao Dia 28
- Figura 10** Desenho do estudo SUSTAIN-1
- Figura 11** Tempo até à recaída e número de doentes sem recaída entre os doentes em remissão estável
- Figura 12** Tempo até à recaída e número de doentes que permaneceu sem recaída entre os respondedores estáveis
- Figura 13** Pontuação total média da MADRS durante a fase de indução, otimização e manutenção
- Figura 14** Número de doentes recrutados para o estudo SUSTAIN-3
- Figura 15** Pontuação média MADRS ao longo de 269 meses (SUSTAIN-3)
- Figura 16** Proporção de doentes em remissão ao longo de 269 meses (SUSTAIN-3)
- Figura 17** Desenho do estudo ESCAPE-TRD
- Figura 18** Remissão à semana 8 no estudo ESCAPE-TRD
- Figura 19** Remissão à semana 8 e sem recaída à semana 32 no estudo ESCAPE-TRD
- Figura 20** Proporção de doentes em remissão ao longo de 32 semanas (ESCAPE-TRD)
- Figura 21** Proporção de doentes em remissão funcional ao longo de 32 semanas (ESCAPE-TRD)
- Figura 22** Perfil de evolução temporal dos acontecimentos adversos mais comuns com Spravato e quetiapina
- Figura 23** Alteração da pontuação total da MADRS desde a *baseline* até às 4 e 24h após a primeira dose: análise agregada dos ensaios ASPIRE I e ASPIRE II
- Figura 24** Diferenças na alteração desde a *baseline* do CGI-SS-R e outros índices relacionados com a suicidalidade às 4 e 24h após a primeira dose e ao dia 25: análise agregada dos ensaios ASPIRE I e ASPIRE II
- Figura 25** Remissão durante a fase de tratamento: análise agregada do estudo ASPIRE I e ASPIRE II
- Figura 26** Probabilidade de resposta e remissão aos 6 meses (ESC vs. RWE potenciação e combinação)

Lista de Tabelas

- Tabela 1** Posologia recomendada para Spravato[®] em adultos < 65 anos com PDM Resistente ao Tratamento
- Tabela 2** Posologia recomendada para Spravato[®] em adultos ≥ 65 anos com PDM Resistente ao Tratamento
- Tabela 3** Resumo dos ADs orais utilizados no estudo TRANSFORM-2
- Tabela 4** Critérios de inclusão e exclusão no estudo TRANSFORM-2
- Tabela 5** Objetivos primários e secundários avaliados no estudo TRANSFORM-2
- Tabela 6** Características dos doentes do estudo TRANSFORM-2
- Tabela 7** Histórico psiquiátrico dos doentes no estudo TRANSFORM-2
- Tabela 8** Pontuação total da MADRS: Alteração desde o início até ao dia 28
- Tabela 9** Início da resposta clínica baseada na pontuação total da MADRS
- Tabela 10** Pontuação total SDS: Alteração desde o início ao dia 28 (Análise MMRM) e alteração a partir do início ao ponto final (Análise ANCOVA)
- Tabela 11** Pontuação total do PHQ-9: alteração desde o início ao dia 28 (Análise MMRM) e alteração a partir do início ao ponto final (Análise ANCOVA)
- Tabela 12** Taxas de remissão e resposta com base na pontuação total da MADRS ao longo do tempo
- Tabela 13** Resumo dos AAs mais comuns com o tratamento
- Tabela 14** Fases do estudo SUSTAIN-1
- Tabela 15** Braços de tratamento do estudo SUSTAIN-1
- Tabela 16** Critérios de inclusão no estudo SUSTAIN-1
- Tabela 17** Critérios de exclusão do estudo SUSTAIN-1
- Tabela 18** Objetivos primários e secundários avaliados no estudo SUSTAIN-1
- Tabela 19** Características dos doentes do estudo SUSTAIN-1
- Tabela 20** Histórico psiquiátrico dos doentes no SUSTAIN-1
- Tabela 21** Tempo até à recaída e número (%) de doentes que permaneceram livres de recaída; Fase de manutenção (análise dos doentes em remissão estável)
- Tabela 22** Tempo até à recaída e número (%) de doentes que permaneceram livres de recaída; Fase de manutenção (análise dos doentes com resposta estável)
- Tabela 23** Resultados de eficácia do estudo SUSTAIN-1 (objetivos secundários)
- Tabela 24** AAs relacionados com o tratamento em pelo menos 5% dos doentes, em ambos os grupos de tratamento; Fase de manutenção
- Tabela 25** Características e história psiquiátrica na *baseline* da população do estudo ESCAPE-TRD
- Tabela 26** AAs no estudo ESCAPE-TRD
- Tabela 27** Sumário Acontecimentos adversos ESCAPE-TRD
- Tabela 28** Características clínico-demográficas dos doentes na *baseline*: análise agregada dos estudos ASPIRE I e ASPIRE II
- Tabela 29** Opções de tratamento para a DRT



1

CAPÍTULO 1

FICHA INFORMATIVA

1. FICHA INFORMATIVA

1.1 NOME DO MEDICAMENTO

Spravato® 28 mg solução para pulverização nasal

1.2 DENOMINAÇÃO COMUM INTERNACIONAL (DCI)

Escetamina

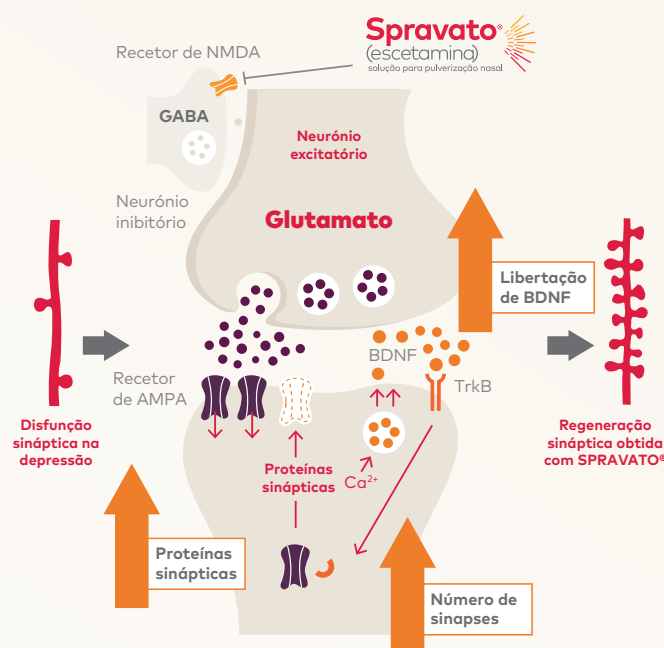
1.3 CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA

MSRM especial

MSRM restrita - Alínea a)

1.4 MECANISMO DE AÇÃO

A escetamina é o enantiómero-S da cetamina racémica. É um antagonista não-seletivo, não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), um receptor de glutamato ionotrópico. Através do antagonismo do receptor NMDA, a escetamina provoca um aumento transitório de libertação de glutamato, levando a elevações na estimulação do receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) e, subsequentemente, a elevações na sinalização neurotrófica, o que pode contribuir para a recuperação da função sináptica nestas regiões cerebrais envolvidas na regulação do humor e comportamento emocional. A recuperação da neurotransmissão dopaminérgica nas regiões cerebrais envolvidas na recompensa e motivação, e a diminuição da estimulação de regiões cerebrais envolvidas na anedonia pode contribuir para a resposta rápida (RCM).



Abreviaturas: AMPA: Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico; BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*; Ca: Cálcio; GABA: *gamma-aminobutyric acid*; NMDA: N-metil-D-aspartato; TrkB: *tropomyosin receptor kinase B*.

FIGURA 1. Representação esquemática do papel do glutamato na Depressão. Adaptado de Duman RS *et al.* 2016

1.5 FORMAS FARMACÊUTICAS/APRESENTAÇÕES

- Solução para pulverização nasal.
- Solução aquosa, incolor e límpida.
- Cada dispositivo para pulverização nasal contém cloridrato de escetamina, correspondente a 28 mg de escetamina (RCM).

Em Portugal, apenas se encontram comercializadas as embalagens com 1 dispositivo.

1.6 INDICAÇÃO TERAPÊUTICA

Spravato[®], em associação com um ISRS ou IRSN, é indicado para adultos com PDM resistente ao tratamento, que não responderam a pelo menos dois tratamentos diferentes com ADs no episódio depressivo atual moderado a grave (RCM).

Spravato[®], co-administrado com um tratamento AD oral, é indicado como tratamento agudo de curta duração para a redução rápida de sintomas depressivos em doentes adultos com um episódio de PDM moderado a grave, que de acordo com o parecer clínico constitui uma urgência psiquiátrica.

1.7 MODO DE ADMINISTRAÇÃO

- A decisão de prescrever Spravato[®] deve ser determinada por um **psiquiatra**.
- Spravato[®] destina-se a ser autoadministrado pelo doente sob **supervisão direta de um profissional de saúde**.
- Uma sessão de tratamento consiste na administração nasal de Spravato[®] e um período de observação após administração. A administração e a observação após administração de Spravato[®] devem ser realizadas num **ambiente clínico apropriado** (RCM).

a) Avaliação antes do tratamento

A pressão arterial deve ser avaliada antes da administração da primeira dose de Spravato[®]. Se a pressão arterial basal estiver elevada, os riscos de aumento a curto prazo na pressão arterial e o benefício do tratamento com Spravato[®] deve ser considerado (RCM). Spravato[®] não deve ser administrado se um aumento da pressão arterial ou intracraniana representar um risco grave (RCM). Doentes com perturbações cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis necessitam de precauções adicionais. Nestes doentes, Spravato[®] deve ser administrado num ambiente que tenha disponível equipamento de reanimação adequado e profissionais de saúde com formação em reanimação cardiorrespiratória (RCM).

b) Observação após a administração

Após administração de Spravato[®], a pressão arterial deve ser reavaliada aos 40 minutos aproximadamente e subsequentemente sempre que for clinicamente necessário (RCM). Devido à possibilidade de sedação, dissociação e pressão arterial elevada, os doentes devem ser monitorizados por um profissional de saúde até o doente ser considerado clinicamente estável, para deixar o ambiente clínico (RCM). A maioria dos AAs nos ensaios clínicos foram transitórios e resolvidos 1,5 horas após a administração.

c) Modo de administração

Spravato[®] destina-se apenas a **administração por via nasal**. O dispositivo para pulverização nasal é um **dispositivo de uso único** que dispensa um total de **28 mg de escetamina** em duas pulverizações (uma pulverização por narina). Para evitar a perda de medicamento, o dispositivo não deve ser pressionado antes da utilização. Destina-se à administração pelo doente sob supervisão de um profissional de saúde, utilizando 1 (para uma dose de 28 mg), 2 (para uma dose de 56 mg) ou 3 dispositivos (para uma dose de 84 mg), com um descanso de 5 minutos entre a utilização de cada dispositivo.

Espirrar após administração: Se espirrar imediatamente após a administração, não deve ser utilizado um dispositivo de substituição.

Utilização da mesma narina para duas pulverizações consecutivas: Se ocorrer administração na mesma narina, não deve ser utilizado um dispositivo de substituição.

A descontinuação do tratamento com Spravato[®] não requer redução gradual; com base nos dados dos ensaios clínicos, o risco de sintomas de abstinência é baixo (RCM).



1.8 POSOLOGIA, RECOMENDAÇÕES E DURAÇÃO/ESQUEMA DE TRATAMENTO

a) Perturbação Depressiva Major Resistente ao Tratamento

- As recomendações de dose para Spravato® para a PDM resistente ao tratamento variam conforme a idade do doente, pressupondo uma fase de indução, seguida de uma fase de manutenção (Tabelas 1 e 2). Recomenda-se manter a dose que o doente recebe no final da fase de indução na fase de manutenção. Os ajustes de dose devem ser efetuados com base na eficácia e tolerância à dose anterior.
- Durante a fase de manutenção, a posologia de Spravato® deve ser individualizada para a menor frequência para manter remissão/resposta.
- Após a melhoria dos sintomas depressivos, o tratamento é recomendado durante pelo menos 6 meses (RCM).

Posologia para DRT	
< 65 anos	
Fase de Indução	Fase de Manutenção
Semanas 1-4	Semanas 5-8
Primeiro dia, uma dose: 56 mg	56 ou 84 mg uma vez por semana
Doses subsequentes	A partir da semana 9
56 ou 84 mg duas vezes por semana	56 ou 84 mg a cada duas semanas ou uma vez por semana
A evidência de benefício terapêutico deve ser avaliada no final da fase de indução para determinar a necessidade da continuação do tratamento.	A necessidade de tratamento continuado deve ser reexaminada periodicamente.

Abreviaturas: DRT: Depressão Resistente ao Tratamento;

TABELA 1: Posologia recomendada para Spravato® em adultos < 65 anos com PDM resistente ao tratamento

Adaptado de RCM

Posologia para DRT	
≥ 65 anos	
Fase de Indução	Fase de Manutenção
Semanas 1-4	Semanas 5-8
Primeiro dia, uma dose: 28 mg	28, 56 ou 84 mg uma vez por semana (todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg)
Doses subsequentes	A partir da semana 9
2º dose: 28 ou 56 mg A partir da 3º dose: 28, 56 ou 84 mg (todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg)	28, 56 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)
A evidência de benefício terapêutico deve ser avaliada no final da fase de indução para determinar a necessidade da continuação do tratamento.	A necessidade de tratamento continuado deve ser reexaminada periodicamente.

Abreviaturas: AD: Antidepressivo; DRT: Depressão Resistente ao Tratamento;

TABELA 2: Posologia recomendada para Spravato[®] em adultos ≥ 65 anos

Adaptado de RCM

b) Tratamento agudo de curta duração em situações de urgência psiquiátrica devido a Perturbação Depressiva Major

- A dose recomendada de Spravato[®] para o tratamento agudo de curta duração em situações de urgência psiquiátrica devido a PDM em doentes adultos (<65 anos) é de 84 mg 2 vezes por semana, durante 4 semanas. A redução da dose para 56 mg deve ser feita com base na tolerabilidade.
- Após 4 semanas de tratamento com Spravato[®], o AD oral deve ser continuado, de acordo com o parecer clínico.
- Nestes doentes, o tratamento com Spravato[®] deve fazer parte do plano de cuidados clínicos abrangente.

c) Recomendações de ingestão de alimentos e líquidos antes da administração

Dado que alguns doentes podem sentir náuseas e vômitos após administração de Spravato[®], os doentes devem ser aconselhados a não comer nas duas horas anteriores à administração e a não beber líquidos durante os 30 minutos anteriores à administração (RCM).

d) Corticosteroides nasais ou descongestionantes nasais

Os doentes que necessitam de um corticosteroide nasal ou um descongestionante nasal devem ser aconselhados a não administrar estes medicamentos na hora anterior à administração de Spravato[®] (RCM).

e) Sessão(ões) de tratamento perdida(s)

No caso de falhar uma ou duas sessões de tratamento, a próxima sessão deve ser agendada para quando a sessão seguinte estava programada, com base na frequência de tratamento atual. Se falhar mais de 2 sessões de tratamento, pode ser clinicamente adequado, consoante a avaliação clínica, ajustar a dose ou frequência de Spravato[®] (RCM).

1.9 CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à substância ativa, cetamina, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM.
- Doentes para os quais um aumento da pressão arterial ou da pressão intracraniana representa um risco grave (RCM):
 - Doentes com doença vascular aneurismática (incluindo intracraniana, aorta torácica ou abdominal, ou vasos arteriais periféricos).
 - Doentes com história de hemorragia intracerebral.
 - Acontecimento cardiovascular recente (nas últimas 6 semanas), incluindo enfarte do miocárdio.

1.10 POPULAÇÕES ESPECIAIS, ADVERTÊNCIAS, PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

a) Populações especiais

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos): Em doentes idosos, a dose inicial de Spravato® é de 28 mg de escetamina (dia 1, dose inicial) (Tabela 2). As doses subsequentes devem ser aumentadas em incrementos de 28 até 56 ou 84 mg, com base na eficácia e tolerância.

Os doentes idosos em tratamento com Spravato® podem ter um maior risco de cair quando têm mobilidade, portanto, estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados (RCM).

b) Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh). No entanto, a dose máxima de 84 mg deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado (RCM).

Spravato® não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). A utilização nesta população não é recomendada (RCM).

Foi notificada hepatotoxicidade com o uso crónico de cetamina, portanto o potencial para tal efeito devido ao uso prolongado de Spravato® não pode ser excluído (RCM).

c) Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. Os doentes a fazer diálise não foram estudados.

Não existe experiência clínica de escetamina administrada por pulverização nasal em doentes a fazer diálise (RCM).

d) Sintomas do trato urinário

Foram notificados sintomas do trato urinário e da bexiga com a utilização de Spravato® (ver secção 4.8 do RCM). É recomendado monitorizar os sintomas do trato urinário e bexiga durante o tratamento com Spravato® e reencaminhar para um profissional de saúde adequado quando os sintomas persistirem (RCM).

e) População pediátrica

A segurança e eficácia de Spravato® em doentes pediátricos com idade igual ou inferior a 17 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Não existe utilização relevante de Spravato® em crianças com menos de 7 anos de idade na indicação de DRT (RCM).

f) Género e peso corporal

Com base na análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças significativas na farmacocinética da escetamina de acordo com o género ou peso corporal total (> 39 a 170 kg) (RCM).

g) Rinite alérgica

A farmacocinética de uma dose única de 56 mg de escetamina administrada por pulverização nasal foi semelhante em indivíduos com rinite alérgica expostos a pólen de gramínea comparativamente a indivíduos saudáveis (RCM).

h) Compromissos motor e neuropsiquiátrico

Foram notificados casos de sonolência, sedação, sintomas dissociativos, alterações da percepção, tonturas, vertigens e ansiedade com Spravato[®] durante os ensaios clínicos (RCM). Estes efeitos podem comprometer a atenção, sentido crítico, pensamento, velocidade de reação e capacidades motoras. Em cada sessão de tratamento, os doentes devem ser monitorizados sob supervisão de um profissional de saúde, para avaliar quando o doente pode ser considerado estável com base na avaliação clínica (RCM).

i) Doentes Japoneses e Chineses com Perturbação Depressiva Major Resistente ao Tratamento

A eficácia de Spravato[®] em doentes Japoneses e Chineses foi estudada, mas não foi estabelecida.

j) Depressão respiratória

Pode ocorrer depressão respiratória após injeção intravenosa rápida de doses elevadas de escetamina ou cetamina quando utilizadas em anestesia. Nenhum caso de depressão respiratória foi observado em ensaios clínicos com pulverização nasal de escetamina (Spravato[®]); foram notificados casos raros de sedação profunda. O uso concomitante de Spravato[®] com medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) pode aumentar o risco de sedação (RCM). É necessário monitorizar cuidadosamente a sedação e depressão respiratória (RCM).

k) Efeito na pressão arterial

Spravato[®] pode causar aumentos transitórios na pressão arterial sistólica e/ou diastólica, que atingem um pico aproximadamente aos 40 minutos após a administração do medicamento, e duram aproximadamente 1-2 horas (RCM). Um aumento substancial da pressão arterial pode acontecer após qualquer sessão de tratamento.

Em doentes cuja pressão arterial antes da administração da dose é considerada elevada (como orientação geral: > 140/90 mmHg para doentes < 65 anos de idade e > 150/90 mmHg para doentes ≥ 65 anos de idade), é adequado ajustar o estilo de vida e/ou terapêutica farmacológica para reduzir a pressão arterial antes de iniciar o tratamento com Spravato[®]. Nos doentes cuja pressão arterial é elevada antes da administração de Spravato[®], a decisão de atrasar a terapêutica com Spravato[®] deve ter em consideração a relação risco-benefício em cada doente individualmente.

A pressão arterial deve ser monitorizada após administração da dose. A pressão arterial deve ser medida cerca de 40 minutos após a administração e subsequentemente conforme clinicamente necessário até que os valores diminuam. Se a pressão arterial permanecer elevada por um período de tempo prolongado, deve ser imediatamente procurada assistência por um profissional de saúde com experiência na gestão da pressão arterial. Doentes que apresentem sintomas de crise hipertensiva devem ser encaminhados imediatamente para as urgências (RCM).

i Doentes com perturbações cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis

O tratamento com Spravato® em doentes com perturbações cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis apenas deve ser iniciado se o benefício for superior ao risco. Nestes doentes, Spravato® deve ser administrado num ambiente que tenha disponível equipamento de reanimação adequado e profissionais de saúde com formação em reanimação cardiorrespiratória. Exemplos de patologias que devem ser consideradas incluem, mas não estão limitadas a:

- Insuficiência pulmonar significativa, incluindo DPOC;
- Apneia do sono com obesidade mórbida (IMC ≥ 35);
- Doentes com bradi- ou taquiarritmias não controladas que levam a instabilidade hemodinâmica;
- Doentes com história de enfarte do miocárdio. Estes doentes devem estar clinicamente estáveis e sem sintomas cardíacos antes da administração;
- Valvulopatia hemodinamicamente significativa ou insuficiência cardíaca (Classe III-IV NYHA) (RCM).

m Suicídio/ pensamentos suicidas ou agravamento clínico

A depressão está associada a um aumento do risco de pensamentos suicidas, autoagressão e suicídio (eventos relacionados com suicídio). Este risco persiste até que ocorra remissão significativa, portanto, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. De acordo com a experiência clínica geral, o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais da recuperação.

Sabe-se que os doentes com história de eventos relacionados com suicídio ou que exibam um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, apresentam um risco maior de pensamentos suicidas ou de tentativas de suicídio e devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento.

O tratamento deve ser acompanhado de supervisão rigorosa, em particular nos doentes de maior risco, especialmente durante a fase inicial do tratamento e após alterações de dose. Os doentes (e prestadores de cuidados aos doentes) devem ser alertados para a necessidade de monitorização de qualquer agravamento clínico, comportamento ou pensamentos suicidas e alterações atípicas no comportamento, e para procurar imediatamente aconselhamento médico caso estes sintomas ocorram (RCM).

n Abuso, dependência, privação de drogas

Indivíduos com história de abuso ou dependência de drogas podem apresentar um risco maior de abuso e má utilização de Spravato®. Antes da prescrição de Spravato®, o risco de abuso ou má utilização em cada doente deve ser avaliado e os doentes em tratamento com escetamina devem ser monitorizados para o desenvolvimento de comportamentos ou patologias de abuso ou má utilização, incluindo procura compulsiva de drogas durante o tratamento (RCM).

o Potencial de abuso

Em 2 ensaios clínicos de fase 3 concluiu-se que era extremamente improvável a escetamina associar-se a síndrome de abstinência após cessação do tratamento de acordo com a avaliação pelo PWC-20 (20-item Physician Withdrawal Checklist) (Daly, 2019) (Aluisio, 2019).

p Outras populações em risco

Spravato® deve ser usado com precaução em doentes com as seguintes condições. Estes doentes devem ser cuidadosamente avaliados antes de lhes prescrever Spravato® e o tratamento iniciado apenas se o benefício for superior ao risco:

- Existência ou história de psicose;
- Existência ou história de mania ou perturbação bipolar;
- Hipertireoidismo que não foi suficientemente tratado;
- História de lesão cerebral, encefalopatia hipertensiva; terapia intratecal com shunts ventriculares, ou qualquer outra condição associada com aumento da pressão intracraniana (RCM).



1.11 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

O uso concomitante de Spravato[®] com depressores do SNC (benzodiazepinas, opioides, álcool) pode aumentar a sedação, que deverá ser cuidadosamente monitorizada.

A pressão arterial deve ser cuidadosamente monitorizada quando Spravato[®] é utilizado concomitantemente com psicoestimulantes (anfetaminas, metilfenidato, modafinil, armodafinil) ou com outros medicamentos que podem aumentar a pressão arterial (derivados da xantina, ergometrina, hormonas da tiroide, vasopressinas, ou IMAOs, tais como, tranilcipromina, selegilina, fenelzina) (RCM).

1.12 FERTILIDADE, GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

a) Mulheres com potencial para engravidar

Spravato[®] não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção.

b) Gravidez

Os dados sobre o uso de escetamina em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Os estudos em animais revelaram que a cetamina, a mistura racémica de arcetamina e escetamina, induz neurotoxicidade nos fetos em desenvolvimento (RCM). Não se pode excluir um risco semelhante com a escetamina.

Se uma mulher engravidar durante o tratamento com Spravato[®], o tratamento deve ser descontinuado e a doente deve ser aconselhada sobre o risco potencial para o feto e as opções clínicas/terapêuticas, assim que possível.

c) Amamentação

Desconhece-se se a escetamina é excretada no leite materno. Os dados em animais revelaram excreção de escetamina no leite. O risco para a criança a ser amamentada não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão sobre interromper a amamentação ou descontinuar/abster o tratamento com Spravato[®], tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

d) Fertilidade

Os estudos em animais relevaram que as capacidades reprodutivas e de fertilidade não foram afetadas negativamente pela escetamina.

1.13 EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE CONDUZIR E UTILIZAR MÁQUINAS

Spravato® tem influência considerável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Em estudos clínicos, foi notificado que Spravato® provoca sonolência, sedação, sintomas dissociativos, alterações da percepção, tonturas, vertigens e ansiedade (RCM). Antes da administração de Spravato®, os doentes devem ser instruídos a não exercer atividades potencialmente perigosas que exijam vigilância mental absoluta e coordenação motora, tal como conduzir um veículo ou operar maquinaria, até ao dia seguinte a um sono repousante (RCM).

1.14 EFEITOS INDESEJÁVEIS

a) Resumo do perfil de segurança

As acontecimentos adversos observadas com maior frequência em doentes com DRT tratados com Spravato® foram: tonturas (31%), dissociação (27%), náuseas (27%), cefaleias (23%), sonolência (18%), disgeusia (18%), vertigens (16%), hipoestesia (11%), vômitos (11%) e pressão arterial aumentada (10%) (RCM).

b) Descrição das acontecimentos adversos selecionadas

Dissociação

A dissociação pode incluir: distorções transitórias do tempo e do espaço, alteração na percepção do que as pessoas sentem, vêem ou ouvem (por exemplo sons que parecem mais altos, cores que parecem mais brilhantes) ou a sensação subjetiva de estar separado do ambiente que o rodeia ou do próprio corpo (Bremner, 1998).

Nos ensaios clínicos de Fase 3, a dissociação foi avaliada usando a pontuação *Clinician-Administered Dissociative States Scale* (CADSS) para avaliar a gravidade e evolução temporal de quaisquer sintomas dissociativos (Popova, 2019).

Dissociação (27%) foi um dos efeitos psicológicos mais frequentes da escetamina. Outros termos relacionados incluem desrealização (2,2%), despersonalização (2,2%), ilusões (1,3%) e distorção do tempo (1,2%) (RCM). Estas acontecimentos adversos foram notificadas como transitórias e autolimitadas e ocorreram no dia da administração. A dissociação foi notificada com intensidade grave, com uma incidência menor do que 4% entre estudos. Os sintomas de dissociação foram geralmente resolvidos até 1,5 horas após a administração e a gravidade teve tendência a diminuir ao longo do tempo com a repetição dos tratamentos (RCM). Num ensaio de longa duração, menos de 1% dos doentes apresentaram dissociação grave o suficiente para levar à descontinuação de Spravato® (Wajs, 2018). Uma análise *post hoc* mostrou que se um doente tivesse dissociação na Semana 1, frequentemente teria dissociação nas Semanas 2-4. Por outro lado, se um doente não tivesse dissociação na Semana 1, em princípio não teria dissociação nas Semanas 2-4 (Williamson, 2018).

Sedação/sonolência

A sedação apresenta um espectro de sintomas que variam desde sonolência ligeira a perda de consciência ou anestesia (American Society of Anesthesiologists, 2014).

A sedação foi avaliada em detalhe durante os ensaios clínicos com Spravato® usando a escala *Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation* (MOAA/S) (Popova, 2019).

As acontecimentos adversos de sedação (9,3%) e de sonolência (18,2%) foram inicialmente ligeiras ou moderadas quanto à sua gravidade, ocorreram no dia da administração e resolveram-se espontaneamente no mesmo dia (RCM). As taxas de sonolência foram relativamente estáveis ao longo do tempo durante o tratamento a longo prazo. Nos casos de sedação, não foram observados sintomas de dificuldade respiratória e os parâmetros hemodinâmicos (incluindo sinais vitais e saturação de oxigénio) permaneceram dentro de intervalos normais (RCM).

Uma análise *post hoc* revelou que se um doente tivesse sonolência (um sintoma de sedação) na Semana 1, frequentemente teria sonolência nas semanas seguintes. Por outro lado, se um doente não tivesse sonolência na Semana 1, em princípio não teria sonolência nas Semanas 2-4 (Williamson, 2018).

Alterações na pressão arterial

Nos ensaios clínicos, os aumentos na pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD) ao longo do tempo foram de cerca de 7 a 9 mmHg na PAS e de 4 a 6 mmHg na PAD aos 40 minutos após a administração e de 2 a 5 mmHg na PAS e de 1 a 3 mmHg na PAD 1,5 horas após a administração em doentes a receber Spravato[®] com ADs orais (RCM). Em doentes em tratamento com escetamina + AD oral, a frequência de elevações da pressão arterial acentuadamente anormais variou entre 8 (<65 anos) e 17% (≥65 anos) para a PAS (aumento de ≥40 mmHg) e entre 13 (<65 anos) e 14% (≥65 anos) para a PAD (aumento de ≥25 mmHg). A incidência do aumento da PAS (≥180 mmHg) foi de 3% e da PAD (≥110 mmHg) foi de 4%.

Os AAs emergentes do tratamento a nível do aumento da pressão arterial foram transitórios e de gravidade ligeira a moderada (Doherty, 2019).

Menos de 1% dos doentes num estudo de longa duração descontinuou Spravato[®] devido a aumento da pressão arterial (Fua, 2019).

Os sinais de um episódio hipertensivo podem incluir: cefaleias, dor torácica, dispneia, vertigens e náuseas (Salkic, 2014).

Compromisso cognitivo e de memória

Nos ensaios clínicos a longo prazo, o efeito da pulverização nasal de escetamina na função cognitiva foi avaliado ao longo do tempo e a mesma permaneceu estável (RCM).

1.15 SOBREDOSAGEM

O potencial de sobredosagem de Spravato[®] pelo doente é minimizado devido ao design do medicamento e ao facto da administração ocorrer sob supervisão de um profissional de saúde (ver secção 4.2 do RCM).

a Sintomas

A dose única máxima de pulverização nasal de escetamina testada em voluntários saudáveis foi de 112 mg, que não demonstrou evidência de toxicidade e/ou resultados clínicos adversos. Contudo, comparativamente ao intervalo de dose recomendado, a dose de pulverização nasal de 112 mg de escetamina foi associada a taxas mais elevadas de acontecimentos adversos, incluindo tonturas, hiperidrose, sonolência, hipoestesia, sentir-se anormal, náuseas e vómitos.

Com base na experiência com cetamina administrada numa dose 25 vezes superior à dose anestésica habitual, são expectáveis sintomas potencialmente fatais. Os sintomas clínicos estão descritos como convulsões, arritmias cardíacas e paragem respiratória. É improvável que seja viável a administração de uma dose superior à terapêutica comparável de escetamina por via intranasal.

b Tratamento

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com escetamina. No caso de sobredosagem, deve ser considerada a possibilidade de envolvimento de vários medicamentos. O tratamento da sobredosagem com Spravato[®] deve consistir no tratamento dos sintomas clínicos e monitorização relevante. A supervisão e monitorização cuidadosas devem continuar até que o doente recupere (RCM).

1.16 DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade reprodutiva e potencial carcinogénico. Os estudos em animais com cetamina revelaram neurotoxicidade no desenvolvimento. O potencial da escetamina ter efeitos neurotóxicos no feto em desenvolvimento não pode ser excluído (RCM).



2

CAPÍTULO 2**INTRODUÇÃO
À DEPRESSÃO RESISTENTE
AO TRATAMENTO**

2. Introdução à Depressão Resistente ao Tratamento

As perturbações depressivas são condições complexas e multifatoriais, na maioria das vezes sem causa aparente, que impactam de forma negativa o dia-a-dia dos doentes, pela presença de sintomas como tristeza, perda de interesse no desempenho das atividades diárias, perturbações do sono, sentimento de culpa, fadiga, dificuldade de concentração, entre outros (Chiriță, 2015) (DGS, 2017) (Belmaker, 2008). Estas condições incluem a **Perturbação Depressiva Major (PDM), também denominada episódio depressivo ou depressão, que poderá assumir uma forma ligeira, moderada ou grave, dependendo dos sintomas presentes e da incapacidade geradas pelos mesmos** (Chiriță 2015) (DGS, 2017) (NICE, 2009). Até à data, embora o mecanismo inerente ao desenvolvimento do episódio depressivo não seja totalmente conhecido, os dados apontam para uma relação com fatores sociais, genéticos, psicológicos e biológicos (Chiriță, 2015) (OMS, 2021) (Athira, 2019).

A PDM caracteriza-se pela sua heterogeneidade quanto à progressão e duração, variando de indivíduo para indivíduo e dificultando o tratamento (Otte, 2016). A resposta clínica pode ser influenciada por comorbidades, antecedentes psiquiátricos e fatores genéticos e ambientais (Machado-Vieira, 2008). Após tratamento, os doentes podem responder à terapêutica, ou seja, melhorar os sintomas depressivos, ou entrar em fase de remissão, tornando-se assintomáticos. Sabe-se que o risco de um doente desenvolver um episódio depressivo é tanto maior quanto maior o número de episódios anteriores sem remissão completa ou parcial dos sintomas (NICE, 2009). Apesar das várias abordagens ao tratamento da PDM, **aproximadamente 30% dos doentes não responde ao tratamento com antidepressivos (ADs)**. Após resolução de sintomas, os doentes podem voltar a apresentar PDM, estimando-se que cerca de 80% experiencie recidivas (Otte, 2016).



“A resistência ao tratamento é definida como a falha terapêutica a dois tratamentos ADs, da mesma classe ou de classes distintas, prescritos em doses adequadas, por um período adequado e com adesão adequada ao tratamento pelo doente”

(EMA, 2013)

2.1 DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO

A Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) refere-se à PDM que é resistente ao tratamento com terapêuticas antidepressivas adequadas. Embora sejam utilizadas diversas definições na literatura científica, de acordo com a Agência Europeia do Medicamento (EMA), **a resistência ao tratamento é definida como falta de resposta a dois tratamentos diferentes com ADs (da mesma classe ou de classes distintas), em dose e duração adequadas, no episódio depressivo atual moderado a grave** (EMA, 2013). Esta definição é também suportada pela evidência clínica revelada no estudo “*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*” (STAR*D), no qual se observou uma deterioração na resposta após tratamento com um segundo AD, sugerindo que a probabilidade de obtenção de uma resposta adequada diminui substancialmente após o tratamento sem sucesso com uma segunda terapêutica AD (Kubitz, 2013).

A epidemiologia da DRT não se encontra tão bem estudada e caracterizada quanto a da PDM, devido à heterogeneidade de critérios e metodologias existentes. Ainda assim, **estima-se que a prevalência global da PDM seja de 10 a 15% e que mais de um terço destes doentes progrida para DRT** (Rush, 2006) (Fava, 1996) (Kessler, 2015).

Paralelamente, o estudo STAR*D corrobora este dado, tendo sido também estimada uma prevalência global de DRT de, aproximadamente, um terço da PDM (Kubitz, 2013).

Relativamente aos dados europeus, estima-se que a prevalência da DRT na Europa seja de 51% e, por isso, superior ao valor mundial estimado. (Souery, 2007).

2.2 NECESSIDADE CLÍNICA NA DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO

Apesar da existência de várias estratégias de tratamento para a PDM, **parte dos doentes (1/3) com PDM progride para DRT** e o **objetivo do tratamento nestes doentes deve ser o atingimento da remissão completa dos sintomas depressivos e a sua manutenção a longo prazo** (Rush, 2006) (DGS, 2012). Os ADs orais são eficazes apenas numa fração muito reduzida de doentes com DRT, sendo que apenas 16,8 e 16,3% dos doentes responde a um tratamento AD na 3.ª e 4.ª linhas de tratamento, respetivamente. Adicionalmente, **apenas 13,7 e 13% dos doentes atinge a remissão nas mesmas 3.ª e 4.ª linhas de tratamento**, respetivamente (Rush, 2009) (Rush, 2006).

Paralelamente, **os doentes com DRT apresentam um elevado risco de recaída** e as **taxas de recaída demonstraram ser superiores à medida que aumenta o número de linhas de tratamento**, tendo-se observado uma taxa de recaída de 40,1% no tratamento com um AD, que aumenta para 71,1% no tratamento com quatro ADs (Rush, 2009) (Rush, 2006). Esta situação pode, no entanto, causar ainda mais impacto, sendo expectável que 70% dos doentes que tenham tido 2 episódios depressivos venham a recair e que essa percentagem cresça para 90% nos doentes com 3 episódios. Consequentemente, com o aumento da duração e gravidade do episódio depressivo, a recaída nos doentes com DRT representa, a longo prazo, efeitos negativos de forma crescente (Shawyer, 2012) (Burt, 2004).

Deste modo, as atuais baixas taxas de remissão representam um desafio clínico considerável, devido ao aumento não só do risco de recaída e risco sustentado de suicídio mas também de comorbilidades e outras perturbações psiquiátricas.

Em termos de taxas de resposta, **os tratamentos ADs orais atuais**, incluindo os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos (ADT) e inibidores da monoamina oxidase (IMAO) **apresentam taxas de resposta de aproximadamente 17% para a DRT**, estando aquém dos valores idealizados para os doentes que se encontram numa depressão resistente e que necessitam de tratamentos que proporcionem resultados superiores (Rush, 2009) (Howland, 2008) (Rush, 2006).

No que toca aos tratamentos como estratégias de combinação e potenciação, a bibliografia existente considera a sua eficácia reduzida. (Rush, 2006).



“Os tratamentos ADs orais atuais, incluindo IRSN, ISRS, ADT e os IMAO, apresentam taxas de resposta de, aproximadamente, 50% para a PDM e 17% para a DRT, estando aquém dos valores idealizados”

(Rush, 2009) (Howland, 2008)

(Rush, 2006)

O início de ação tardio constitui igualmente uma das grandes limitações dos tratamentos ADs padrão, com a maioria destes tratamentos a requerer semanas ou meses para fazer efeito, o que leva frequentemente à redução da qualidade de vida e ao aumento da morbilidade e risco de suicídio (Machado-Vieira, 2010). Isto faz com que a identificação de ausência de resposta possa levar semanas a acontecer (APA, 2020).

Este facto representa uma preocupação especial nos doentes com depressão grave e/ou risco de suicídio. Este subgrupo de doentes pode ser tratado com Eletroconvulsivoterapia (ECT), no entanto, para além de invasivo, este tratamento está associado a uma presença significativa de acontecimentos adversos (AAs) e a uma clara falta de eficácia a longo prazo (Case, 2013). Os ECTs implicam igualmente a utilização de vários recursos técnicos e financeiros.

Os tratamentos ADs atuais estão também sujeitos a elevadas taxas de recaída, que estão especialmente aumentadas nos doentes com baixa adesão ao tratamento. Em doentes em tratamento com um ou mais ADs durante dois anos, foi demonstrado que os que não aderiam ao tratamento apresentavam taxas de recaída significativamente mais elevadas do que os que aderiam, nomeadamente às 24 semanas (82,5% vs. 55,8%; $p < 0,0001$), 1 ano (86,1 vs. 68,8; $p < 0,0001$) e 2 anos (85,4% vs. 71,3%; $p < 0,0001$) (Akerblad, 2006). Até à data, **e antes da aprovação de Spravato® (escetamina), não foi introduzido na Europa qualquer terapêutica com indicação clara na DRT** e que trouxesse benefícios nesta patologia. Há, por isso, uma lacuna terapêutica nesta patologia (EMA, 2019).



“... antes da aprovação de Spravato® (escetamina), não foi introduzido na Europa qualquer terapêutica com indicação clara na DRT e que trouxesse benefícios nesta patologia.”

(EMA, 2019)



2.3 REALIDADE EM PORTUGAL

A Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) refere-se a uma Perturbação Depressiva Major (PDM) que apresenta falha terapêutica a dois tratamentos antidepressivos, na dose e tempo adequado, de acordo com a Agência Europeia do Medicamento (EMA), bem como a Food and Drug Administration (FDA) (EMA, 2013) (FDA, 2019). Ainda assim, estima-se que da **prevalência global da PDM (4-10%) mais de um terço (1/3) dos doentes tratados progrida para DRT** (Heerlein, 2021) (Hillhouse, 2016).

Num estudo observacional prospetivo que envolveu mais de 20 hospitais e 153 doentes em Portugal, foi avaliada a resposta aos tratamentos atuais para a DRT, a curto e médio/longo prazo (4 semanas e 20 semanas) (Moreira, 2023). Os resultados obtidos são demonstrativos das necessidades não atendidas em Portugal no tratamento da DRT e da clara **necessidade de haver tratamentos mais eficazes e que reduzam rapidamente os sintomas depressivos a curto e longo prazo**. Os principais resultados observados no **estudo ResisToday** foram: (Moreira, 2023)

- A curto prazo (4 semanas): **cerca de 83% dos doentes não apresenta resposta terapêutica;**
- A médio/longo prazo (20 semanas): **cerca de 60% dos doentes sem resposta terapêutica e 75% dos doentes sem remissão de sintomas;**
- **Qualidade de vida impactada** e com melhoria pouco significativa ao longo do tempo;
- Não há estratégias de tratamento padronizadas.

A necessidade não atendida na DRT ficou também demonstrada no **Estudo do Custo e Carga da Depressão**, o qual permitiu estimar a **carga e os custos associados a esta doença em Portugal** (Sousa, 2022). Este estudo estimou uma carga de aproximadamente **66 000 anos de vida ajustados por incapacidade em 2017**, com **15 627 anos de vida perdidos por morte prematura** devido à depressão. Relativamente aos custos, estes ascenderam a mais de **1,1 mil milhões de euros por ano**, com os **custos indiretos resultantes da perda de produtividade** a representar cerca de **97% dos custos totais** (Sousa, 2022).

Ao comparar a carga e os custos da DRT com outras patologias, nomeadamente a insuficiência cardíaca, a hipercolesterolemia e o cancro do pulmão de não pequenas células, é possível concluir que a carga da depressão é mais que o dobro da carga destas doenças, e que os custos totais da depressão são 7 vezes superiores aos do cancro do pulmão e aproximadamente 3 vezes superiores aos da insuficiência cardíaca (Gouveia, 2014). Este estudo permite, assim, reforçar o **grande impacto negativo** que a **DRT tem na saúde, em termos de incapacidade, morte prematura e custos**, tornando-se uma área prioritária para a obtenção de ganhos em saúde (Sousa, 2022) (Gouveia, 2014) (Gouveia, 2020) (Borges, 2014).

Atualmente, não existe outro medicamento com aprovação da EMA para o tratamento da Depressão Resistente ao Tratamento (EMA, 2019).



3

3

CAPÍTULO 3

INTRODUÇÃO À PERTURBAÇÃO DEPRESSIVA MAJOR EM URGÊNCIA PSIQUIÁTRICA

3. Introdução à Perturbação Depressiva Major em Urgência Psiquiátrica

3.1 PERTURBAÇÃO DEPRESSIVA MAJOR EM URGÊNCIA PSIQUIÁTRICA

Um episódio agudo de PDM pode ser considerado uma urgência psiquiátrica (PDM-UP) caso provoque **sintomas psicóticos, comprometa a capacidade do doente tomar conta de si próprio ou coloque em risco a sua vida** (devido ao perigo de suicídio) ou a de outros (Puri, 2008). Perante uma situação de urgência psiquiátrica é fundamental que o tratamento do doente seja efetuado de forma rápida e eficaz, uma vez que a incapacidade provocada pela PDM-UP poderá comprometer a qualidade de vida a nível pessoal e profissional.

Importa também referir que a **ideação suicida representa a consequência mais grave da PDM-UP**, podendo progredir para suicídio consumado. A prevalência documentada de ideação suicida em doentes com PDM-UP é de 60%, sendo que as estimativas apontam para que entre 10 a 20% tente o suicídio e 3,4% acabe por o consumir. Está descrito que os doentes com esta patologia apresentam um **risco de morte por suicídio aproximadamente 20 vezes superior** comparativamente à população geral. A prevenção tem um papel fundamental, uma vez que o suicídio representa mortes potencialmente evitáveis que, no caso da PDM-UP, poderá passar por uma gestão adequada e atempada desta condição (Fu, 2020).



“Doentes com PDM-UP têm 20 vezes maior risco de suicídio do que a população em geral”

(Lépine, 2011)



3.2 NECESSIDADE CLÍNICA NA PERTURBAÇÃO DEPRESSIVA MAJOR EM URGÊNCIA PSIQUIÁTRICA

Não obstante os ADs poderem constituir abordagens terapêuticas eficazes na redução dos sintomas da PDM, **o início de ação destes medicamentos não é imediato, levando cerca de 4 a 6 semanas a atingir a eficácia desejada**. Adicionalmente, verifica-se que uma proporção de doentes é resistente ao tratamento com esta classe de medicamentos. Sendo a PDM uma doença que pode representar uma urgência psiquiátrica devido à incapacidade causada e à ocorrência de suicídio, **torna-se crucial que o tratamento destes doentes seja rápido e bem-sucedido** (Canuso, 2018) (Canuso, 2019).

Os doentes no âmbito da urgência psiquiátrica deverão ser tratados para a diminuição de sintomas depressivos, como a diminuição do interesse ou prazer em atividades do dia-a-dia, o humor depressivo, os sentimentos de inutilidade ou culpa, a fadiga, os pensamentos suicidas, entre outros, de forma a garantir que estes doentes se encontram aptos e capazes de regressar ao seu contexto familiar e laboral no intervalo de tempo mais curto possível (Canuso 2018).

Desta forma, considerando que os doentes em urgência psiquiátrica devido a PDM estão sujeitos a elevados níveis de fragilidade e incapacidade e podem proceder a uma tentativa ou consumação de suicídio, **é notória a existência de uma lacuna terapêutica neste contexto específico, representativo de um impacto social e económico significativos** (EMA, 2020).



“Doentes que passam por uma PDM-UP podem sofrer sintomas depressivos mais graves, mais comorbilidades psiquiátricas e e tem pior funcionalidade e qualidade de vida funcionamento e qualidade de vida”

(Wolfersdorf, 1995)



4

4

CAPÍTULO 4

RESUMO DA EVIDÊNCIA CLÍNICA

4. RESUMO DA EVIDÊNCIA CLÍNICA

4.1 ESTUDOS DE APROVAÇÃO

A investigação de fármacos que têm como alvo o SNC é complexa, com maiores taxas de insucesso durante a fase de desenvolvimento clínico do que outras áreas terapêuticas (EMA, 2016).

Spravato® apresenta um vasto e robusto programa de desenvolvimento clínico que suporta a sua eficácia e segurança, a curto e a longo prazo, no tratamento de doentes com DRT ou com um episódio de PDM moderado a grave, que de acordo com o parecer clínico constitui uma urgência psiquiátrica (PDM-UP).

O programa de desenvolvimento clínico de Spravato® incluiu 9 estudos de fase 3, de curta e longa duração com mais de 3500 doentes em tratamento com escetamina (Figuras 2 e 3).



Abreviaturas: DRT: Depressão Resistente ao Tratamento; PDM-UP: Perturbação Depressiva Major em urgência psiquiátrica.

FIGURA 2. Representação esquemática do programa de desenvolvimento clínico da escetamina na DRT e na PDM-UP.

Adaptado de Daly et al. 2019, Fedgchin et al. 2019, Popova et al. 2019, Fu et al. 2020, Ionescu et al. 2020, Ross et al. 2020 e Wajs et al. 2020

	ENSAIO	OBJETIVO
DRT	TRANSFORM 1 (3001) (Fedgching, 2019) Ensaio de curta duração (4 semanas), aleatorizado, de dupla ocultação, com doentes adultos com DRT . (n=346)	Comparar a eficácia e segurança de uma dose estabelecida de pulverização nasal de escetamina + AD oral vs. pulverização nasal de placebo + AD oral. (Fedgching, 2019)
	TRANSFORM 2 (3002) (Popova, 2019) Ensaio de curta duração (4 semanas), aleatorizado, de dupla ocultação, com doentes adultos com DRT . (n=227)	Comparar a eficácia e segurança de doses flexíveis de pulverização nasal de escetamina + AD oral vs. pulverização nasal placebo + AD oral. (Popova, 2019)
	TRANSFORM 3 (3005) (Ochs-Ross, 2018) Ensaio de curta duração (4 semanas), aleatorizado, de dupla ocultação, com doentes ≥65 anos com DRT . (n=138)	Comparar a eficácia e segurança de doses flexíveis de pulverização nasal de escetamina + AD oral vs. pulverização nasal placebo + AD oral. (Ochs-Ross, 2018)
	SUSTAIN 1 (3003) (Daly, 2019) Ensaio de longa duração que avaliou a prevenção de recaídas em doentes adultos com DRT . Incluiu doentes que entraram diretamente para este estudo e doentes que já tinham atingido resposta (redução ≥50% da MADRS) no ensaio TRANSFORM 1 ou 2. (n=705)	Avaliar a eficácia do tratamento na prevenção do reaparecimento de sintomas depressivos com pulverização nasal de escetamina + AD oral vs. pulverização nasal de placebo + AD oral. (Daly, 2019)
	SUSTAIN 2 (3004) (Wajs, 2018) Ensaio de longa duração (até 1 ano), aberto, em doentes com DRT em resposta. Incluiu doentes que entraram diretamente para este estudo e doentes do ensaio TRANSFORM 3. (n=802)	Avaliar a eficácia e segurança a longo prazo de pulverização nasal de escetamina + AD oral em doentes com DRT. (Wajs, 2018)
	SUSTAIN 3 (Zaki, N. et al., 2023) Estudo de Fase III, aberto, multicêntrico e de extensão a longo prazo. (n=1148)	Monitorização de AAs, incluindo AAs de especial interesse (dissociação, aumento da pressão arterial, cognição e eventos relacionados com a cistite).
	ESCAPE-TRD (Reif, 2022) Ensaio de longa duração, aleatorizado e aberto com doentes adultos com DRT	Avaliar a eficácia e segurança a longo prazo de doses flexíveis de pulverização nasal de escetamina + AD oral vs. quetiapina + AD oral no tratamento de doentes adultos com DRT.
PDM-UP	ASPIRE 1&2 (3004) (Fu 2020; Ionescu, 2021) Ensaio de curta duração, aleatorizados, de dupla ocultação com doentes com PDM com ideação suicida com intenção. (ASPIRE 1, n=226; ASPIRE 2, n=230).	Comparar a eficácia e segurança de escetamina + Standard of Care (SoC) vs. pulverização nasal de placebo + SoC em doentes adultos com PDM com ideação suicida com intenção. (Fu, 2020; Ionescu, 2021)

Abreviaturas: AAs: Acontecimentos Adversos; AD: Antidepressivo; DRT: Depressão Resistente ao Tratamento; PDM: Perturbação Depressiva Major; PDM-UP: Perturbação Depressiva Major em urgência psiquiátrica; SoC: Standard of Care.

FIGURA 3. Objetivos dos 8 estudos de fase III, de curta e longa duração, que avaliaram o tratamento da DRT e da PDM-UP com Spravato® em associação com AD oral recém-iniciado

Adaptado de Daly et al. 2019, Fedgchin et al. 2019, Popova et al. 2019, Fu et al. 2020, Ionescu et al. 2020, Ross et al. 2020 e Wajs et al. 2020

AGUDA

DRT

TRANSFORM-1
(n=346)

Adultos com idades entre os 18 e os 64 anos
escetamina pulverizador nasal (dose fixa: 56 mg ou 84 mg) + AD oral recém-iniciado^a
Avaliação da eficácia e segurança ao longo de 4 semanas

TRANSFORM-2
(n=227)

Adultos com idades entre os 18 e os 64 anos
escetamina pulverizador nasal (dose flexível: 56 mg ou 84 mg) + AD oral recém-iniciado^a
Avaliação da eficácia e segurança ao longo de 4 semanas

TRANSFORM-3
(n=138)

Adultos com idades ≥ 65 anos
escetamina pulverizador nasal (dose flexível: 28 mg, 56 mg ou 84 mg) + AD oral recém-iniciado^a
Avaliação da eficácia e segurança ao longo de 4 semanas

Descrição do ensaio

Objetivo primário de eficácia

Alterações na pontuação total da MADRS desde a *baseline* até ao final da semana 4

Outros objetivos de eficácia

Resposta ao dia 2 sustentada até à semana 4
Alterações na SDS e PHQ-9 desde a *baseline* até ao final da semana 4

Objetivos de segurança

AAs, CADSS e

(a) Cada ensaio (exceto no SUSTAIN-2, SUSTAIN-3 e ASPIRE I e II) apresentou um braço controlo no qual os doentes foram tratados com AD oral em associação com administração nasal de placebo.

Abreviaturas: AAs: Acontecimentos Adversos; AD: Antidepressivo; CADSS: Clinician-Administered Dissociated States Scale; CGI-SS: Clinical Global Impression - Severity of Suicidality; DRT: Depressão Resistente ao Tratamento; NA: Não Aplicável; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; PDM-UP: Perturbação Depressiva Major em urgência psiquiátrica; PHQ-9: Patient Health Questionnaire - 9 questions; SDS: Sheehan Disability Scale.

FIGURA 4. Representação esquemática dos vários estudos da escetamina na DRT e na PDM-UP.

Adaptado de Daly et al. 2019, Fedgchin et al. 2019, Popova et al. 2019, Fu et al. 2020, Ionescu et al. 2020, Ross et al. 2020 e Wajs et al. 2020

MANUTENÇÃO

AGUDO

DRT				PDM-UP
SUSTAIN-1 (n=705)	SUSTAIN-2 (n=802)	SUSTAIN-3 (n=1148)	ESCAPE-TRD (n=340; n=336)	ASPIRE I e II (n=226; n=230)
Adultos com idades entre os 18 e os 64 anos escetamina pulverizador nasal (dose flexível: 56 mg ou 84 mg) + AD oral recém-iniciado ^o Avaliação da manutenção do efeito de prevenção da recaída	Adultos com idades ≥ 18 anos escetamina pulverizador nasal (dose flexível: 28 mg [dose inicial idade ≥65 anos], 56 mg ou 84 mg) Avaliação da segurança a longo prazo (52 semanas)	Adultos com idades ≥ 18 anos escetamina pulverizador nasal (dose flexível: 28 mg [dose inicial idade ≥65 anos], 56 mg ou 84 mg) Avaliação da segurança a longo prazo	Adultos com idades ≥ 18 anos escetamina pulverizador nasal (dose flexível: 56 mg ou 84 mg) + ISRS/IRSN vs. quetiapina + ISRS/IRSN Avaliação da eficácia e segurança a longo prazo	Adultos com idades entre 18 e 64 anos escetamina pulverizador nasal (dose fixa: 84 mg) Avaliação da eficácia e segurança ao longo de 90 dias
Tempo até à recaída em doentes com remissão estável	N/A	N/A	Remissão (pontuação total da MADRS ≤ 10) às 8 Semanas	Alterações na pontuação total da MADRS desde a <i>baseline</i> até às 24h após a primeira dose
Tempo até à recaída em doentes com resposta estável	Alterações na MADRS, PHQ-9, SDS, e nas taxas de resposta e remissão	Alterações na MADRS e nas taxas de resposta e remissão	Manutenção da remissão, alcançada às 8 Semanas, até às 32 Semanas	Alteração da CGI-SS até 4 e 24 horas após a 1 ^o dose
funcionalidade cognitiva			AAs e taxas de descontinuação	

Abordam-se, com maior detalhe, dois destes estudos que estiveram na génese da aprovação de Spravato® no âmbito da DRT, o estudo TRANSFORM-2 e o estudo SUSTAIN-1. O maior foco nestes estudos prende-se com o facto de avaliarem a eficácia da dosagem flexível de escetamina (56/84 mg), em linha com o descrito no RCM aprovado e, como tal, expectável de ser usado na prática clínica.

É dado igualmente enfoque aos ensaios ASPIRE I e II que estiveram na génese da aprovação de Spravato® no âmbito da PDM-UP.

4.2 OBJETIVOS DOS ESTUDOS – MEDIDAS DE AVALIAÇÃO

Os resultados avaliados nos estudos TRANSFORM-2 e SUSTAIN-1 incluíram medidas de gravidade dos sintomas depressivos, compromisso funcional e incapacidade, gravidade geral da doença, nível de sintomas de ansiedade e qualidade de vida relacionada com a saúde, usando diferentes instrumentos e sistemas de pontuação:

- A **remissão, resposta e recaída** foram avaliadas com base na mudança basal da pontuação total da **MADRS** (*Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*). A MADRS é uma escala de classificação clínica, desenhada para medir a gravidade da depressão e detetar alterações de sintomas. A pontuação geral é calculada com base na soma das pontuações de 10 itens: 1. Tristeza aparente, 2. Tristeza relatada, 3. Tensão interna, 4. Redução do sono, 5. Redução do apetite, 6. Dificuldades de concentração, 7. Lassidão, 8. Incapacidade de sentir, 9. Pensamentos pessimistas e 10. Pensamentos suicidas. Uma pontuação total da MADRS entre 0 e 6 pontos indica ausência de sintomas/normalidade, 7 a 19: depressão ligeira, 20 a 34: depressão moderada e uma pontuação superior a 34: depressão grave (*Herrmann N., 1998*) (*Popova, Data Supplement, 2019*).
- **SDS** (*Sheehan Disability Scale*) - um resultado reportado pelo doente que consiste num questionário de 3 itens para avaliação do compromisso funcional e incapacidade associada (*Leon, 1997*). O doente classifica, numa escala visual analógica de 10 pontos, em que medida as responsabilidades no trabalho/escola, vida social e familiar são afetadas pelos sintomas. Os três itens (trabalho/escola e a sua vida social e familiar) podem ser resumidos numa medida unidimensional de incapacidade funcional global que varia entre 0 (sem incapacidade) e 30 (muito incapacitado).
- **PHQ-9** (*Patient Health Questionnaire - 9 questions*) - um resultado reportado pelo doente, com 9 itens, usado para avaliar sintomas depressivos (*Spitzer, 1999*) (*Kroenke, 2001*) (*Lowe, 2004*). Cada um dos 9 itens é classificado numa escala de 4 pontos (0 = nenhum, 1 = vários dias, 2 = mais de metade dos dias e 3 = quase todos os dias). Quanto maior a pontuação, maior a gravidade da depressão.
- **CGI-S** (*Clinical Global Impression - Severity*) - recomendado pela EMA como uma medida secundária de eficácia apropriada para ensaios clínicos na depressão (*EMA, 2013*), fornece uma medida geral, determinada pelo médico, da gravidade da doença. O CGI-S é uma escala de 7 pontos que exige que o clínico avalie a gravidade da doença, tendo em conta a sua experiência em doentes com o mesmo diagnóstico. As classificações possíveis variam entre 1 (normal, não doente) e 7 (entre os doentes mais graves).
- **GAD-7** (*Generalised Anxiety Disorder*) (*Spitzer, 2006*) (*Lowe, 2008*) - instrumento de 7 itens usado para medir ou avaliar a gravidade da perturbação de ansiedade generalizada. Cada item solicita ao indivíduo que avalie a gravidade dos seus sintomas nas últimas duas semanas. As opções de resposta incluem "nada", "vários dias", "mais da metade dos dias" e "quase todos os dias". A pontuação do GAD-7 é calculada atribuindo pontuações de 0, 1, 2 e 3 às categorias de resposta de "nada", "vários dias", "mais da metade dos dias" e "quase todos os dias", respetivamente, e depois somando as pontuações das sete perguntas. A pontuação total do GAD-7 para os sete itens varia entre 0 e 21.
- **EQ-5D-5L** (*EuroQol-5 Dimension-5 Level*) - é um instrumento padronizado usado como medida de avaliação da qualidade de vida, projetado principalmente para autopreenchimento pelos entrevistados (*Euro Qol*).



4.3 ESTUDO TRANSFORM-2: ESTUDO DE CURTA DURAÇÃO – FASE DE INDUÇÃO

O estudo TRANSFORM-2 (ESKETINTRD3002) foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico em vários países, aleatorizado, com dupla ocultação e com controlo ativo, destinado a avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de escetamina no tratamento de doentes com DRT na fase aguda da doença. Neste estudo, a DRT foi definida como falta de resposta (melhoria de sintomas depressivos <25%) a ≥ 1 mas ≤ 5 ADs orais em dose e duração adequadas no episódio depressivo atual. A melhoria dos sintomas depressivos foi avaliada pela alteração na pontuação total da MADRS a partir do dia 1 (pré-aleatorização) até ao final da fase de indução durante 4 semanas em dupla ocultação (Popova, 2019).

a Desenho do estudo

O estudo comparou a administração nasal de uma dose flexível de escetamina (56 ou 84 mg) associada a um AD oral diário recém-iniciado vs. administração nasal de placebo associada igualmente a um AD oral diário recém-iniciado. O desenho do estudo apresenta-se na Figura 4 e incluiu três fases:

1. Triagem (*Screening*): Observação prospetiva da resposta ao tratamento AD atual do doente durante 4 semanas (com redução até 3 semanas, se necessário). Os não respondedores foram elegíveis para prosseguir para a fase de indução em dupla ocultação para critérios adicionais de elegibilidade;
2. Indução: Durante 4 semanas os participantes foram tratados com um novo AD oral em associação com administração nasal de escetamina ou de placebo. Os doentes que entraram na fase de indução em dupla ocultação interromperam o tratamento com o AD atual e iniciaram, durante 4 semanas, o novo AD por via oral em combinação com a administração nasal de placebo ou de escetamina com dosagem flexível (56 ou 84 mg). Os respondedores foram elegíveis para participar no estudo SUSTAIN-1 (ESKETINTRD3003);
3. Seguimento (*Follow-up*): Os doentes não elegíveis ou que optaram por não participar no estudo SUSTAIN-1 e que foram tratados com pelo menos uma dose de administração nasal do medicamento em estudo entraram numa fase de seguimento de 24 semanas (Popova, 2019).

ESKETINTRD3002–TRANSFORM 2: Estudo de fase aguda, em dupla ocultação, de curta duração e dose flexível, para comparação da eficácia e segurança da escetamina nasal + novo AD vs. placebo + novo AD em doentes adultos com DRT*



Triagem + Fase observacional prospectiva do tratamento com AD 4 semanas (+ redução opcional até 3 semanas)

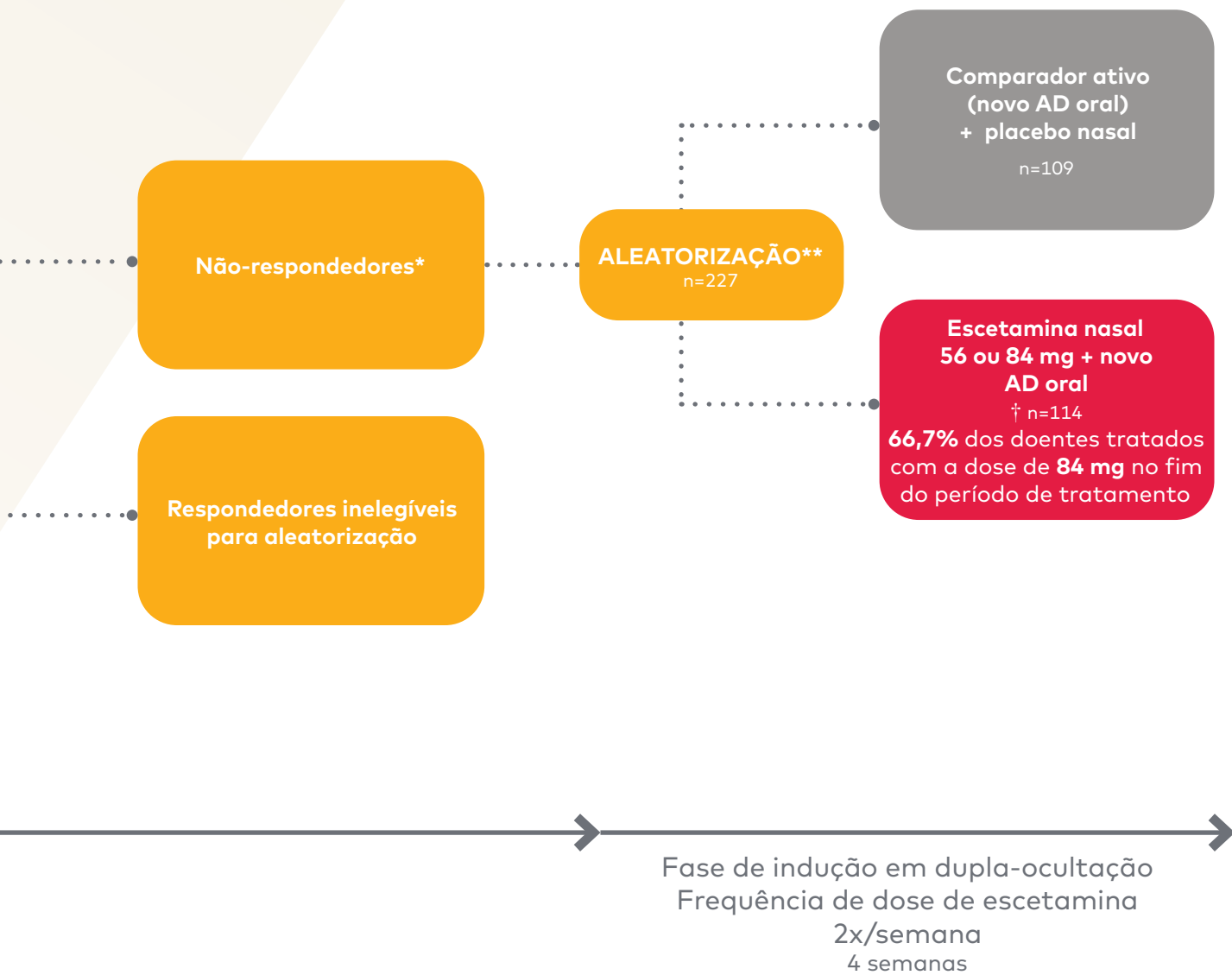
* DRT foi definida como Depressão Resistente ao Tratamento em adultos que não responderam a pelo menos dois tratamentos diferentes com ADs no atual episódio depressivo moderado a grave.

** Não-respondedores no final da fase de triagem/fase observacional prospectiva definidos como apresentando melhorias $\leq 25\%$ na pontuação da MADRS da semana 1 à semana 4 e uma pontuação total da MADRS ≥ 28 nas semanas 2 e 4.

† Dos 227 doentes aleatorizados, 3 não foram tratados com nenhum fármaco e a 1 doente não foi administrado AD oral.

‡ Todos os doentes foram tratados com uma dose de 56 mg de escetamina no início do estudo com a opção de aumento para a dose de 84 mg ou manutenção dos 56 mg.

Abreviaturas: AD: Antidepressivo; D/C: Descontinuado; DRT: Depressão Resistente ao Tratamento PDM: Perturbação Depressiva Major.



b) Braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados num rácio de 1:1 para serem tratados durante 4 semanas com administração nasal de 56 ou 84 mg de escetamina, em associação com AD oral diário recém-iniciado ou administração nasal de placebo em associação com AD oral diário recém-iniciado. A escetamina foi administrada em regime de hospital de dia, 2 vezes por semana, durante a fase de indução em dupla ocultação. A escolha do AD dependeu do histórico de tratamento de cada doente (Tabela 3) (Popova, 2019).

Tratamento	Dose e Titulação
Duloxetina	Dose terapêutica mínima de 60 mg/dia.
Escitalopram	Titulado até uma dose de 20 mg/dia; em caso de intolerância, redução de dose até uma dose terapêutica mínima de 10 mg/dia.
Sertralina	Titulado até uma dose de 200 mg/dia em caso de intolerância, redução de dose até uma dose terapêutica mínima de 50 mg/dia.
Venlafaxina XR	Titulado até uma dose de 225 mg/dia; em caso de intolerância, redução de dose até uma dose terapêutica mínima de 150 mg/dia.

Abreviaturas: XR: Libertação Prolongada.

TABELA 3. Resumo dos ADs orais utilizados no estudo TRANSFORM-2
Adaptado de *Data supplement* de Popova et al, 2019

c) População em estudo e Objetivos

O estudo TRANSFORM-2 incluiu 227 doentes aleatorizados. Três dos doentes não foram tratados com nenhum dos fármacos em estudo (solução para pulverização nasal e AD oral) e como tal não foram incluídos na análise de segurança nem na *full analysis set* (FAS). Adicionalmente, um doente não foi tratado com AD oral, pelo que acabou também por não ser incluído na FAS. Assim, avaliou-se um total de 223 doentes (Tabela 4) (Popova, 2019).



Critérios	Descrição
Critérios de inclusão	<p>Homens e mulheres com idade compreendida entre os 18 e 64 anos.</p> <hr/> <p>No início da fase de <i>screening</i>, deverão ser cumpridos os critérios de diagnóstico <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5)</i> de um episódio único de PDM (duração ≥ 2 anos) ou episódios repetidos de PDM, sem características psicóticas, com base na avaliação clínica e confirmada pelo <i>Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)</i>.</p> <hr/> <p>Diagnóstico de PDM sem características psicóticas de acordo com os critérios de diagnóstico <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition Text Revision (DSM-5-TR)</i> e confirmado pelo MINI.</p> <hr/> <p>Pontuação total da MADRS ≥ 28.</p> <hr/> <p>Pontuação total de IDS-C30 (<i>Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician rating 30-item</i>) ≥ 34 no início da fase de <i>screening</i>.</p> <hr/> <p>No início da fase de <i>screening</i>, não resposta a ≥ 1, mas ≤ 5 tratamentos ADs orais, administrados em dose e duração adequadas; em caso de episódio depressivo atual > 2 anos, o limite superior é aplicável apenas aos últimos 2 anos. Resposta avaliada pelo <i>Massachusetts General Hospital-Antidepressant Treatment Response Questionnaire (MGH-ATRQ)</i> e documentada pelo historial médico e registos de farmácia/prescrição, para o episódio depressivo atual.</p>
Critérios de exclusão	<p>Estimulação do nervo vago ou estimulação cerebral profunda no episódio depressivo atual.</p> <hr/> <p>Diagnóstico DSM-5 atual ou prévio de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perturbação psicótica ou PDM com características psicóticas, perturbações bipolares ou relacionadas (confirmado pelo MINI); • Perturbação obsessivo-compulsiva (somente atual); • Deficiência intelectual; • Perturbação do espectro do autismo; • Perturbação de personalidade limítrofe; • Perturbação de personalidade antissocial; • Perturbação de personalidade histriónica; • Perturbação de personalidade narcisista. <hr/> <p>Ideação/intenção homicida, de acordo com o julgamento clínico do investigador, ou ideação suicida com alguma intenção de agir no período de 6 meses anterior ao início da fase de <i>screening</i>, de acordo com o julgamento clínico do investigador ou com base na <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)</i>.</p> <hr/> <p>Não resposta no episódio depressivo atual com escetamina ou cetamina, ou com todas as 4 opções de tratamentos ADs orais disponíveis no estudo ou com curso de tratamento adequado com ECT (≥ 7 tratamentos com ECT unilateral/bilateral).</p> <hr/> <p>Histórico de perturbação de abuso moderado ou grave de substâncias ou álcool, de acordo com os critérios do DSM-5.</p>

Abreviaturas: AD: Antidepressivo; C-SSRS: *Columbia Suicide Severity Rating Scale*; DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition*; DSM-5-TR: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition Text Revision*; IDS-C30: *Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician rating 30-item*; MINI: *Mini-International Neuropsychiatric Interview*; MADRS: *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; MGH-ATRQ: *Massachusetts General Hospital-Antidepressant Treatment Response Questionnaire*; PDM: *Perturbação Depressiva Major*.

TABELA 4. Critérios de inclusão e exclusão no estudo TRANSFORM-2
Adaptado de *Data supplement de Popova et al, 2019*

O objetivo primário de eficácia do estudo TRANSFORM-2 foi a alteração na pontuação total da MADRS desde o dia 1 até ao final das 4 semanas da fase de indução em dupla ocultação.

Os três objetivos secundários principais foram testados numa sequência pré-definida:

1. início de resposta clínica ao dia 2 e sua manutenção até ao dia 28, com base na pontuação total da MADRS;
2. alteração na pontuação total da SDS (impacto funcional e incapacidade associada);
3. alteração na pontuação total do PHQ-9 (sintomas depressivos).

A testagem segundo a sequência pré-definida fez com que a avaliação de cada um destes objetivos só ocorresse no caso do objetivo anterior ser estatisticamente significativo (Tabela 5) (Popova, 2019) (EMA Assessment Report Spravato®).

	Avaliação	Descrição
Objetivo primário	Alteração na gravidade da depressão com base na pontuação total da MADRS	Alteração medida pela pontuação total da MADRS desde o início (<i>baseline</i> - dia 1) até ao final do período de 4 semanas em dupla ocultação da fase de indução.
	Objetivos secundários principais (testados numa sequência pré-definida e listada abaixo por ordem)	
	Alteração no início da resposta clínica ao Dia 2 com base na pontuação total da MADRS	Início de resposta clínica (redução $\geq 50\%$ na pontuação total da MADRS) ao dia 2 (24 horas) e mantida até ao dia 28 com apenas uma excursão (sem resposta) nos dias 8, 15 ou 22 (a pontuação total da MADRS ainda deve ter mostrado uma melhoria $\geq 25\%$ em relação à <i>baseline</i> no momento da excursão). Os doentes que descontinuaram antes do dia 28 por qualquer motivo foram considerados não respondedores.
	Alteração no impacto funcional e incapacidade associada com base na pontuação total da SDS	Alteração do funcionamento e incapacidade associada relatados pelo doente, avaliada pela pontuação total da SDS desde a <i>baseline</i> até ao final da fase de indução em dupla ocultação.
	Alteração nos sintomas depressivos com base na pontuação total do PHQ-9	Alteração dos sintomas depressivos relatados pelo doente utilizando a pontuação total do PHQ-9 desde a <i>baseline</i> até ao final da fase de indução em dupla ocultação.
	Objetivos secundários adicionais*	
Objetivos secundários	Alteração no número de doentes respondedores com base na pontuação total da MADRS	Proporção de respondedores (redução $\geq 50\%$ desde o início na pontuação total da MADRS) durante a fase de indução em dupla ocultação.
	Alteração no número de doentes em remissão com base na pontuação total da MADRS	Proporção de doentes em remissão (pontuação total da MADRS ≤ 12) durante a fase de indução em dupla ocultação.
	Alteração da gravidade da depressão com base na pontuação total da CGI-S	Alteração da gravidade da depressão medida pela pontuação da CGI-S desde a <i>baseline</i> até ao final da fase de indução em dupla ocultação.
	Alteração dos sintomas depressivos com base na pontuação total da GAD-7	Alteração da ansiedade reportada pelo doente medida pela pontuação total da GAD-7 no final da fase de indução em dupla ocultação.
	Alteração qualidade de vida relacionada com a saúde com base na pontuação total da EQ-5D-5L	Alteração da qualidade de vida relacionada com a saúde e o estado de saúde reportados pelo doente, medidos pela EQ-5D-5L, no final da fase de indução em dupla ocultação.

* A lista completa poderá ser consultada no *data supplement* de Popova, et al. 2019 e EMA Assessment Report Spravato®

Abreviaturas: CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimension-5 Level; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9 items; SDS: Sheehan Disability Scale.

TABELA 5. Objetivos primários e secundários avaliados no estudo TRANSFORM-2
Adaptado de Popova, et al. 2019 e EMA Assessment Report Spravato®

d Características dos doentes

Em geral, os grupos de tratamento foram semelhantes em termos de características iniciais (Tabelas 6 e 7).

	Escetamina + AD oral (n=114)	Placebo + AD oral (n=109)
Idade (anos)		
Média (DP)	44,9 (12,58)	46,4 (11,14)
Intervalo de idades (anos), n (%)		
18-44	54 (47,4%)	40 (36,7%)
45-64	60 (52,6%)	69 (63,3%)
Género, n (%)		
Masculino	39 (34,2%)	46 (42,2%)
Feminino	75 (65,8%)	63 (57,8%)
Classe do AD oral, n (%)		
IRSN	77 (67,5%)	75 (68,8%)
ISRS	37 (32,5%)	34 (31,2%)
AD oral, n (%)		
Duloxetina	60 (52,6%)	61 (56,0%)
Escitalopram	21 (18,4%)	17 (15,6%)
Sertralina	16 (14,0%)	16 (14,7%)
Venlafaxina XR	17 (14,9%)	15 (13,8%)

Abreviaturas: AD: Antidepressivo; DP: desvio padrão; IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradre; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; XR: Libertação Prolongada.

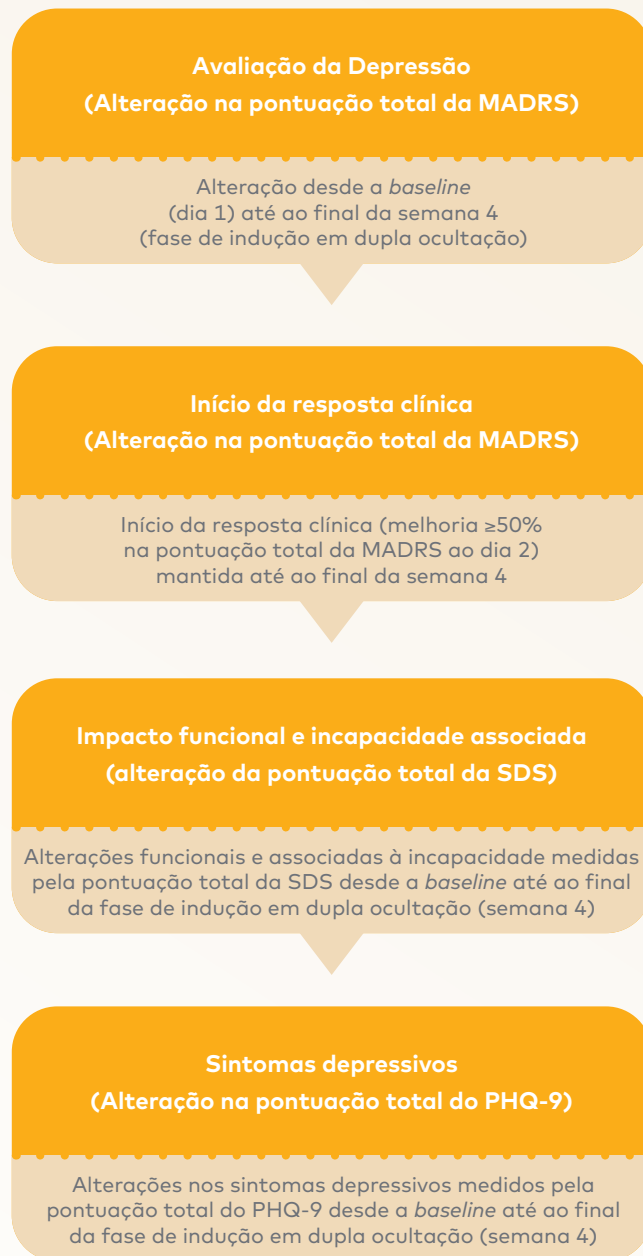
TABELA 6. Características dos doentes do estudo TRANSFORM-2
Adaptado de Popova, et al. 2019 e EMA Assessment Report Spravato[®]

	Escetamina + AD oral (n=114)	Placebo + AD Oral (n=109)
Idade aquando do diagnóstico de PDM (anos)		
Média (DP)	32,1 (12,53)	35,3 (13,04)
Pontuação total da MADRS		
Média (DP)	37,0 (5,69)	37,3 (5,66)
CGI-S		
Mediana (DP)	5,0 (4,7)	5,0 (4,7)

Abreviaturas: CGI-S: *Clinical Global Impression-Severity*; DP: desvio padrão; IDS-C30: *Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician rating 30-item*; MADRS: *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*.

TABELA 7. Histórico psiquiátrico dos doentes no estudo TRANSFORM-2
Adaptado de Popova, et al. 2019 e EMA Assessment Report Spravato[®]

e Resultados de eficácia

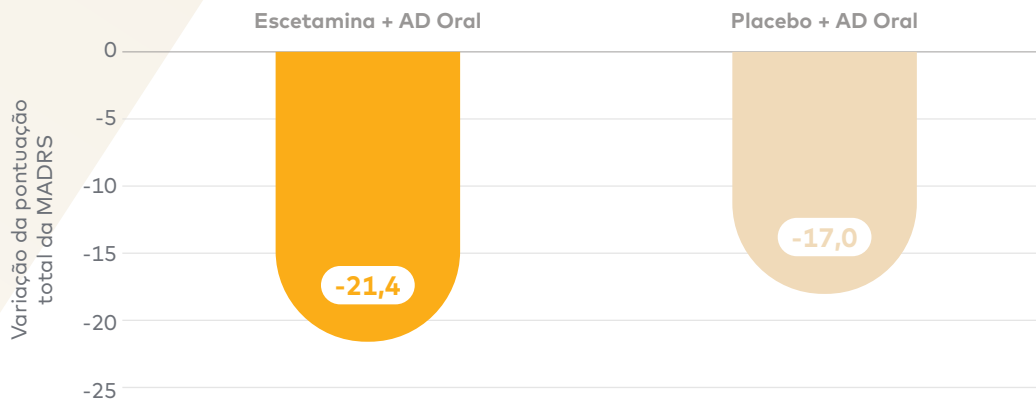


Abreviaturas: MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9 items; SDS: Sheehan Disability Scale.

FIGURA 6. Plano de análise dos objetivos primários e secundários principais do TRANSFORM-2
Adaptado de Popova, et al. 2019

Objetivo primário: Alteração na pontuação total da MADRS desde o início até ao dia 28

Os resultados de eficácia em termos de alteração da pontuação total da MADRS favoreceram a escetamina em associação com AD oral vs. placebo em associação com AD oral. A alteração desde o início até ao dia 28 foi de **-21,4 no grupo da escetamina em associação com AD oral e -17,0 no grupo de placebo** em associação com AD oral ($p=0,010$) (Figura 7) (Popova, 2019).



Abreviaturas: AD: Antidepressivo; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale.

FIGURA 7. Pontuação total da MADRS média desde o início até ao dia 28 – Fase de indução em dupla ocultação
Adaptado de Popova, et al. 2019

Foram usadas 2 abordagens para análise do objetivo primário: ANCOVA e MMRM (Tabela 8).

	Escetamina + AD Oral (n=114)	Placebo + AD Oral (n=109)
Alteração desde o início até ao dia 28		
N	101	100
Média	-21,4 (12,32)	-17,0 (13,88)
Análise MMRM¹		
Diferença de médias LS (SE) (Esc+AD menos Placebo+AD)	-4,0 (1,69)	-
IC 95%	-7,31; -0,64	-
1-sided p-value	0,010	-
Alteração desde a baseline até ao endpoint		
N	112	109
Média	-19,6 (13,58)	-16,3 (14,24)
Análise ANCOVA²		
Diferença de médias LS (SE) (Esc+AD menos Placebo+AD)	-3,5 (1,63)	-
IC 95%	-6,67; -0,26	-
1-sided p-value	0,017	-

(1) O teste do efeito do tratamento é baseado no MMRM, tendo como variável de resposta a alteração a partir da *baseline* e nos termos do modelo de efeito fixo para o tratamento (administração nasal de escetamina + AD oral, AD oral + administração nasal placebo), dia, país, classe de AD oral (ISRS ou IRSN) e tratamento por dia e como covariável o valor da *baseline*. Uma diferença negativa favorece a escetamina.

(2) O teste do efeito do tratamento é baseado na ANCOVA, tendo como variável de resposta a alteração a partir da *baseline* e como fatores para o tratamento (administração nasal de escetamina + AD oral, AD oral + administração nasal placebo), país e classe de oral AD (ISRS ou IRSN) e como covariável o valor da *baseline*. Uma diferença negativa favorece a escetamina.

Nota: A pontuação total da MADRS varia de 0 a 60; uma pontuação mais elevada indica maior gravidade.

Nota: Uma alteração negativa na pontuação indica melhoria.

Abreviaturas: AD: Antidepressivo; ANCOVA: Analysis of Covariance; IC: Intervalo de Confiança; LS: Least square; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MMRM: Mixed-effect Model Repeated Measure; SE: Standard Error.

TABELA 8. Pontuação total da MADRS: Alteração desde o início até ao dia 28

Adaptado de Popova, et al. 2019 e RCM



Objetivos secundários

O primeiro dos três principais objetivos secundários na sequência de teste foi o início da resposta clínica desde o dia 2 até ao dia 28. Tendo em conta que neste objetivo secundário a diferença entre os grupos de tratamento não foi estatisticamente significativa ($p=0,321$), os subsequentes objetivos secundários (pontuações da SDS e do PHQ-9) não foram analisados (Popova, 2019).

Início da resposta clínica

Um doente é definido como tendo resposta clínica se houver pelo menos 50% de melhoria na pontuação total da MADRS, com início no dia 2 e mantida em cada consulta até ao dia 28. Foi permitido aos doentes uma não resposta nos dias 8, 15 ou 22, no entanto, estas pontuações deviam apresentar pelo menos 25% de melhoria. Os doentes que não cumpriram esse critério ou que descontinuaram o tratamento por qualquer motivo durante o estudo foram considerados não respondedores.

No **grupo de escetamina em associação com AD oral, 7,9% dos doentes alcançaram resposta clínica em comparação com 4,6% dos doentes no grupo de placebo em associação com AD oral**. A diferença entre os grupos de tratamento não foi estatisticamente significativa (Tabela 9) (Popova, 2019).

	Escetamina + AD Oral (n=114)	Placebo + AD oral (n=109)
Início da resposta clínica, n (%)¹		
N	114	109
Sim	9 (7,9%)	5 (4,6%)
Não	105 (92,1%)	104 (95,4%)
Generalized Cochran-Mantel-Haenszel test²		
1-sided p-value (ESC + AD vs. Placebo + AD) ³	0,161	-
Odds ratio (IC 95%) ⁴	1,79 (0,57, 5,67)	-

(1) O início da resposta clínica é definido como uma melhoria de, pelo menos, 50% na pontuação total do MADRS ao dia 2 que é mantida até ao dia 28. Os doentes podem não apresentar resposta nos dias 8, 15 ou 22, desde que a pontuação melhore pelo menos 25%. Os doentes com avaliações perdidas ou descontinuados precocemente não são considerados como tendo início de resposta clínica.

(2) Teste Generalized Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) para diferença da pontuação média entre os tratamentos ajustados para o país e a classe de AD oral (IRSN ou ISRS).

(3) A análise pode ser considerada estatisticamente significativa apenas se a análise da pontuação total da MADRS também for significativa. Se não for estatisticamente significativa, o início da resposta clínica não pode ser formalmente avaliado e o p-value não deve ser referenciado.

(4) Probabilidade de atingir o início da resposta clínica com administração nasal de escetamina + AD oral a dividir pela probabilidade de atingir o início da resposta clínica com administração nasal placebo + AD oral.

Abreviaturas: AD: Antidepressivo; ESC: Escetamina; IC: Intervalo de Confiança.

TABELA 9. Início da resposta clínica baseada na pontuação total da MADRS

Adaptado de Popova, et al. 2019

SDS

A alteração na pontuação total da SDS favoreceu numericamente o tratamento com escetamina em associação com AD oral comparativamente ao placebo em associação com AD oral (Tabela 10). Os resultados baseados no modelo ANCOVA foram consistentes com a análise MMRM (Popova, 2019).

	Escetamina + AD Oral (n=114)	Placebo + AD Oral (n=109)
Baseline		
N	111	104
Média	24,0 (4,07)	24,2 (4,38)
Alteração desde o início ao dia 28		
N	86	85
Média	-13,6 (8,31)	-9,4 (8,43)
Análise MMRM¹		
Diferença da média LS (SE) (ESC + AD menos Placebo + AD)	-4,0 (1,17)	-
IC 95%	-6,28; -1,64	-
1-sided p-value ²	<0,001	-
Alteração desde o início até ao objectivo (baseline to endpoint)		
N	95	89
Média	-12,5 (8,85)	-9,3 (8,39)
Análise ANCOVA³		
Diferença da média LS (SE) (ESC + AD menos Placebo + AD)	-3,5 (1,19)	-
IC 95%	-5,85; -1,16	-
1-sided p-value ²	0,002	-

(1) O teste do efeito do tratamento é baseado no MMRM, tendo como variável de resposta a alteração a partir da *baseline* e nos termos do modelo de efeito fixo para o tratamento (administração nasal de escetamina + AD oral, AD oral + administração nasal placebo), dia, país, classe de AD oral (ISRS ou IRSN) e tratamento por dia e como covariável o valor da *baseline*. Uma diferença negativa favorece a escetamina.

(2) A análise pode ser considerada estatisticamente significativa apenas se a alteração na pontuação total da MADRS e o início da análise da resposta clínica também forem significativas. Se não for estatisticamente significativo, a alteração na pontuação total da SDS não pode ser formalmente avaliada e o valor *p* não deve ser referenciado.

(3) O teste do efeito do tratamento é baseado na ANCOVA, tendo como variável de resposta a alteração a partir da *baseline* e como fatores para o tratamento (administração nasal de escetamina + AD oral, AD oral + administração nasal placebo), país e classe de oral AD (ISRS ou IRSN) e como covariável o valor da *baseline*. Uma diferença negativa favorece a escetamina.

Nota: A pontuação total da MADRS varia de 0 a 60; uma pontuação mais elevada indica maior gravidade.

Nota: Uma alteração negativa na pontuação indica melhoria.

Abreviaturas: IC: Intervalo de Confiança; ESC: Escetamina; MADRS: *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; MMRM: *Mixed-effect Model Repeated Measure*; PHQ-9: *Patient Health Questionnaire*; SD: *Standard Deviation*; SDS: *Sheehan Disability Scale*; LS, *Least Squares*; SE, *Standard Error*.

TABELA 10. Pontuação total SDS: Alteração desde o início ao dia 28 (Análise MMRM) e alteração a partir do início ao ponto final (Análise ANCOVA)

Adaptado de Popova, et al. 2019; RCM e EMA Assessment Report

PHQ-9

A pontuação total do PHQ-9 apresentou melhorias nos sintomas depressivos semelhantes aos resultados funcionais da SDS para a escetamina + AD oral em relação ao placebo + AD oral. Os resultados baseados no modelo ANCOVA foram consistentes com a análise MMRM (Tabela 11) (Popova, 2019).

	Escetamina + AD Oral (n=114)	Placebo + AD Oral (n=109)
Baseline		
N	114	109
Média	20,2 (3,63)	20,4 (3,74)
Alteração desde o início ao dia 28		
N	104	100
Média	-13,0 (6,42)	-10,2 (7,80)
Análise MMRM¹		
Diferença da média LS (SE) (Esc + AD menos Placebo + AD)	-2,4 (0,88)	-
IC 95%	-4,18; -0,69	-
1-sided p-value ²	0,003	-
Alteração desde o início até ao objetivo (baseline to endpoint)		
N	111	105
Média	-12,2 (6,87)	-10,2 (7,87)
Análise ANCOVA³		
Diferença da média LS (SE) (Esc + AD menos Placebo + AD)	-2,2 (0,89)	-
IC 95%	-3,93; -0,40	-
1-sided p-value ²	0,008	-

(1) O teste do efeito do tratamento é baseado no MMRM, tendo como variável de resposta a alteração a partir da *baseline* e nos termos do modelo de efeito fixo para o tratamento (administração nasal de escetamina + AD oral, AD oral + administração nasal placebo), dia, país, classe de AD oral (ISRS ou IRSN) e tratamento por dia e como covariável o valor da *baseline*. Uma diferença negativa favorece a escetamina.

(2) A análise pode ser considerada estatisticamente significativa apenas se a alteração na pontuação total da MADRS e o início da análise da resposta clínica também forem significativas. Se não for estatisticamente significativo, a alteração na pontuação total da PHQ-9 não pode ser formalmente avaliada e o valor *p* não deve ser referenciado.

(3) O teste do efeito do tratamento é baseado na ANCOVA, tendo como variável de resposta a alteração a partir da *baseline* e como fatores para o tratamento (administração nasal de escetamina + AD oral, AD oral + administração nasal placebo), país e classe de oral AD (ISRS ou IRSN) e como covariável o valor da *baseline*. Uma diferença negativa favorece a escetamina.

Nota: A pontuação total da MADRS varia de 0 a 60; uma pontuação mais elevada indica maior gravidade.

Nota: Uma alteração negativa na pontuação indica melhoria.

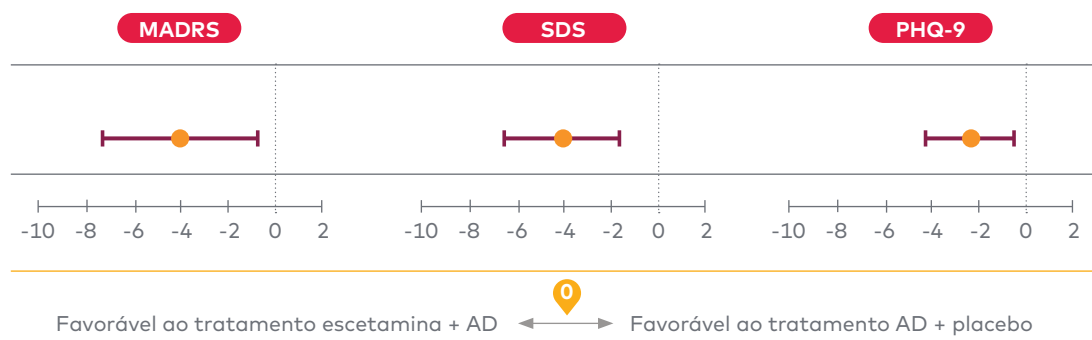
Abreviaturas: IC: Intervalo de Confiança; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MMRM: Mixed-effect Model Repeated Measure; PHQ-9: Patient Health Questionnaire; SD: Standard Deviation; SDS: Sheehan Disability Scale; LS: Least Squares; SE, Standard Error.

TABELA 11. Pontuação total do PHQ-9: alteração desde o início ao dia 28 (Análise MMRM) e a partir do início até ao ponto final (Análise ANCOVA)

Adaptado de Popova, et al. 2019; RCM e EMA Assessment Report



Os resultados da SDS e PHQ-9 foram consistentes com a redução da pontuação total da MADRS, fornecendo evidência de suporte das melhorias no humor e funcionalidade perspectivadas pelo doente, após 4 semanas de tratamento (Figura 8).



Abreviaturas: AD: Antidepressivo.

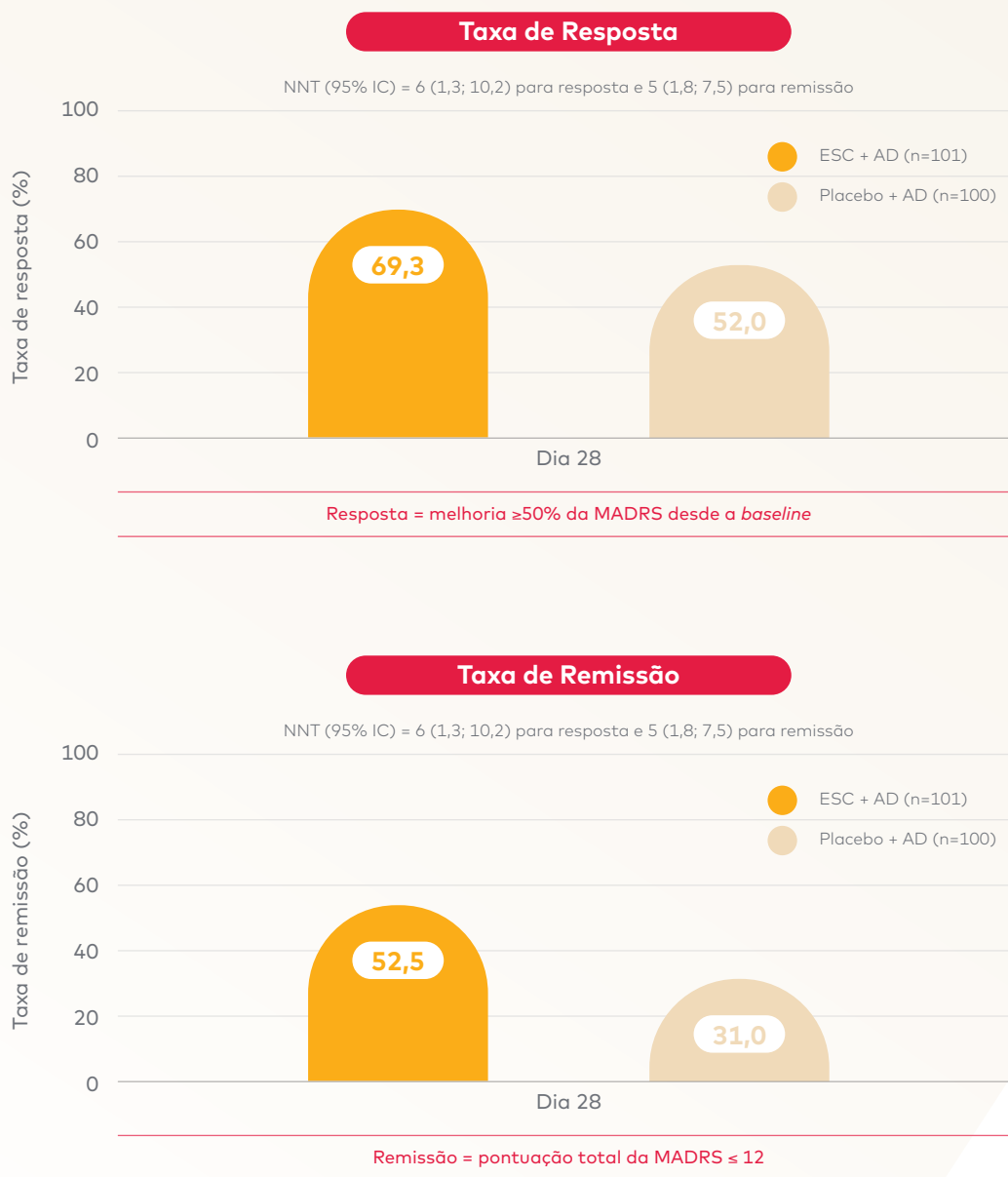
FIGURA 8. Alterações médias desde o início do tratamento na MADRS, SDS e PHQ-9
Adaptado de Popova, et al. 2019

As pontuações da EQ-5D-5L e da EQ-VAS também melhoraram desde o início até ao final da fase de indução em dupla ocultação em ambos os grupos. A melhoria foi comprovada pelo aumento médio (SE) na pontuação da EQ-VAS: 29,1 (26,32) nos doentes tratados com escetamina em associação com AD oral e 20,9 (26,60) nos doentes tratados com placebo em associação com AD oral (Popova, 2019).

Taxas de remissão e de resposta

As taxas de resposta ($\geq 50\%$ melhoria na pontuação total da MADRS) ao dia 28 foram de **70/101 (69,3%)** e **52/100 (52,0%)** para o grupo da **escetamina em associação com AD oral** e para o grupo do **placebo em associação com AD oral**, respetivamente.

As taxas de remissão (pontuação total da MADRS ≤ 12) ao dia 28 foram **53/101 (52,5%)** e para o grupo **da escetamina + AD oral** e **31/100 (31,0%)** para o grupo de **placebo + AD oral**, respetivamente (Figura 9 e Tabela 12) (Popova, 2019).



Abreviaturas: IC: Intervalo de Confiança; ESC: Escetamina; MADRS: *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; NNT: Número Necessário para Tratar.

FIGURA 9. Taxas de Resposta e Remissão ao Dia 28
Adaptado de Popova, et al. 2019

	Resposta		Remissão	
	Escetamina + AD oral	Placebo + AD oral	Escetamina + AD oral	Placebo + AD oral
Dia 2 (24 horas)	18/109 (16,5%)	11/102 (10,8%)	10/109 (9,2%)	6/102 (5,9%)
Dia 8	15/109(13,8%)	13/105(12,4%)	8/109 (7,3%)	7/105 (6,7%)
Dia 15	29/107 (27,1%)	23/102 (22,5%)	13/107 (12,1%)	13/102 (12,7%)
Dia 22	54/103 (52,4%)	35/104(33,7%)	32/103 (31,1%)	20/104 (19,2%)
Dia 28	70/101 (69,3%)	52/100 (52,0%)	53/101 (52,5%)	31/100 (31,0%)

Nota: Um doente foi considerado respondedor num determinado momento se apresentar uma melhoria de pelo menos 50% na pontuação total da MADRS desde o início até ao dia 28. Um doente estava em remissão num determinado momento se a pontuação total da MADRS fosse ≤ 12 .

Abreviaturas: AD: Antidepressivo; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale.

TABELA 12. Taxas de remissão e resposta com base na pontuação total da MADRS ao longo do tempo
Adaptado de Popova, et al. 2019 e EMA Assessment Report Spravato[®]

f Resultados de Segurança

Acontecimentos adversos (AAs)

No total, 98/115 (85,2%) dos doentes tratados com escetamina em associação com AD oral e 66/109 (60,6%) dos doentes em tratamento com placebo em associação com AD oral experienciaram pelo menos um AA relacionado com o tratamento durante a fase de indução. Os AAs mais comuns no braço da escetamina em associação com AD oral foram dissociação, náuseas e vertigens, enquanto que no braço de placebo em associação com AD oral foram cefaleias e disgeusia (Tabela 13) (Popova, 2019).

	Escetamina + AD Oral (n=114)	Placebo + AD Oral (n=109)
Dissociação	30 (26,1%)	4 (3,7%)
Náuseas	30 (26,1%)	7 (6,4%)
Vertigens	30 (26,1%)	3 (2,8%)
Disgeusia	28 (24,3%)	13 (11,9%)
Tonturas	24 (20,9%)	5 (4,6%)
Cefaleias	23 (20,0%)	19 (17,4%)
Sonolência	15 (13,0%)	7 (6,4%)

Nota: Os AAs são codificados utilizando o MedDRA v20.0.

Abreviaturas: AD: Antidepressivo.

TABELA 13. Resumo dos AAs mais comuns relacionados com o tratamento
Adaptado de Popova, et al. 2019



Nove doentes (8 no grupo da escetamina em associação com AD oral e 1 no grupo de placebo em associação com AD oral) interromperam o tratamento na fase de indução em dupla ocultação devido a AAs relacionados com o tratamento.

Um doente tratado com escetamina em associação com AD oral experienciou AAG de acidente de viação e lesões múltiplas ao dia 16 da fase de indução em dupla ocultação, 1 dia após receber uma dose de escetamina, e a medicação do estudo foi retirada. Esse doente morreu posteriormente no dia 55. O investigador, bem como o promotor, consideraram que o acidente de viação e as lesões múltiplas não estavam relacionadas nem com a escetamina nem com AD oral.

Hipertensão

A hipertensão transitória observada no braço da escetamina em associação com AD oral atingiu o pico 40 minutos após a administração, apresentando incrementos máximos médios (em todos os dias de administração) da PA sistólica de 11,6 mmHg no braço da escetamina em associação com AD oral e 5,0 mmHg no braço placebo em associação com AD oral. Os incrementos máximos médios (em todos os dias de administração) na PA diastólica foram de 8,1 mmHg no braço da escetamina em associação com AD oral e 4,5 mmHg no braço de placebo em associação com AD oral, respetivamente. O perfil de segurança da escetamina foi consistente entre os ensaios e a maioria dos AAs relacionados com efeitos dissociativos diminuiu ao longo do tempo. (Popova, 2019).

Alterações da perceção e dissociativas

A CADSS (*Clinician Administered Dissociative States Scale*) foi utilizada para medição antes do início de cada administração, aos 40 minutos e 1,5 horas após a administração e foi utilizada para avaliar sintomas dissociativos e alterações perceptivas emergentes do tratamento. Os sintomas dissociativos e de alteração da perceção começaram logo após o início da administração e geralmente foram resolvidos 1,5 horas após a mesma (Popova, 2019).

Sedação

A MOAA/S foi utilizada para medir a sedação emergente do tratamento com correlação com os níveis de sedação definidos pelo continuum ASA (*American Society of Anesthesiologist*). As pontuações MOAA/S variam de 0 (nenhuma resposta ao estímulo doloroso; corresponde a anestesia geral no continuum da ASA) a 5 (responde prontamente ao nome falado em tom normal [acordado]; corresponde a sedação mínima no continuum do ASA). A sedação, medida pela MOAA/S, sugere que a sedação foi resolvida 1,5 horas após a administração (Popova, 2019).

4.4 ESTUDO SUSTAIN-1: ESTUDO DE LONGA DURAÇÃO – FASE DE MANUTENÇÃO

O estudo SUSTAIN-1 (ESKETINTRD3003) foi um dos ensaios de fase 3 de suporte à utilização de escetamina no tratamento de doentes com DRT na fase de manutenção da doença. Tratou-se de um ensaio multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, paralelo e com controlo ativo que avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade da administração nasal de escetamina em associação com AD oral recém-iniciado em comparação com a administração nasal de placebo em associação com AD oral recém-iniciado.

O objetivo primário do estudo SUSTAIN-1 foi avaliar a eficácia da administração nasal de escetamina em associação com AD oral recém-iniciado, na prevenção da recaída dos sintomas depressivos em doentes com DRT em remissão, através da aferição do tempo até à recaída.

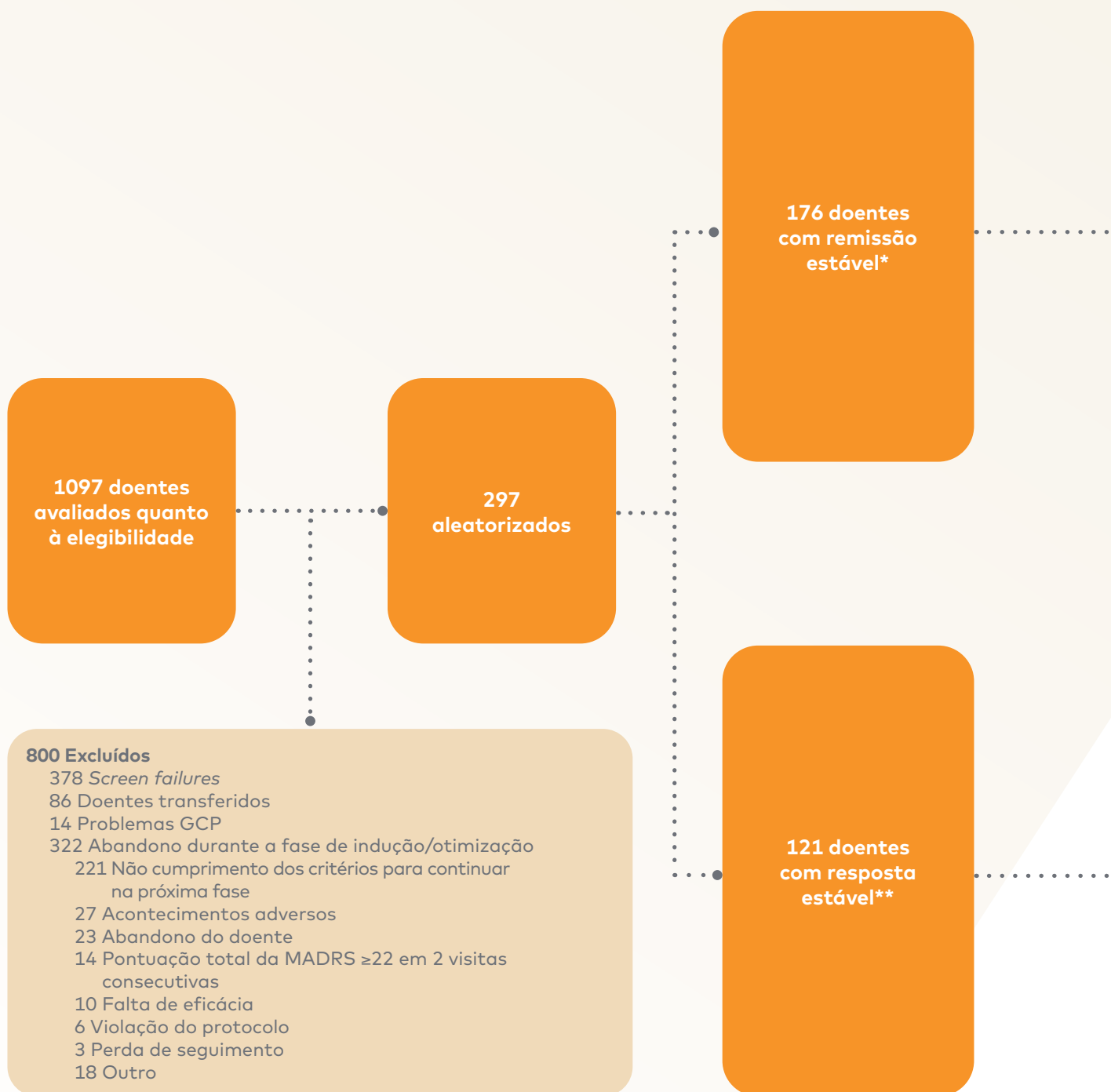
O estudo teve também como objetivo abordar se, nos grupos em remissão/resposta estável, a administração de escetamina poderia ser interrompida e se a manutenção da remissão/resposta a longo prazo poderia ser alcançada através da continuação do tratamento apenas com AD oral (Daly, 2019).

a Desenho do Estudo

Fase	Descrição
Fase de Screening (apenas doentes com entrada direta)	A fase de <i>screening</i> teve a duração de 4 semanas, durante as quais foi medida a resposta do doente ao tratamento. Os doentes não respondedores prosseguiram para a fase de indução <i>open-label</i> (quando apropriado, foi permitida a redução do tratamento com AD oral para um período de 3 semanas).
Fase de Indução Open-Label (apenas doentes com entrada direta)	A fase de indução <i>open-label</i> foi uma fase de 4 semanas para os doentes com entrada direta (doentes que foram inseridos no SUSTAIN-1 sem serem transferidos do TRANSFORM-1 ou do TRANSFORM-2) e durante esse período de tempo foram tratados com administração nasal de escetamina em associação com AD oral diário recém-iniciado.
Fase de Otimização	Os doentes de entrada direta e de entrada transferida foram tratados com escetamina em associação com AD ou placebo em associação com AD durante as 12 semanas da fase de otimização. Os doentes em remissão estável e com resposta estável continuaram para a fase de manutenção.
Fase de Manutenção/ Prevenção da recaída	Os doentes em remissão estável e com resposta estável foram aleatorizados num rácio de 1:1 para continuar escetamina + AD oral ou mudar para placebo + AD oral. A duração da fase de prevenção de recaída foi variável e a fase continuou até que fosse alcançado o número requerido de recaídas ou até que fosse recomendada a interrupção do estudo com base nos resultados da análise interina. Nesta fase, a recaída foi definida como uma pontuação total da MADRS ≥ 22 em 2 avaliações consecutivas separadas por 5 a 15 dias ou por hospitalização por agravamento de sintomas depressivos, tentativa de suicídio ou outros sinais de recaída.
Fase de Follow-up	A fase de <i>follow-up</i> foi de 2 semanas após a última dose de solução para pulverização nasal (incluiu todos os doentes que foram tratados com pelo menos 1 dose do fármaco em estudo), tendo o tratamento com AD oral continuado até 4 semanas. O <i>follow-up</i> avaliou a segurança e a tolerabilidade após a interrupção da administração nasal, incluindo possíveis sintomas de abstinência, com visitas após a semana 1 e 2.

Abreviaturas: AD, Antidepressivo; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale.

TABELA 14. Fases do estudo SUSTAIN-1
Adaptado de Daly, et al. 2019



* Um doente com resposta estável foi incorretamente aleatorizado no grupo dos doentes com remissão estável.

** Um doente que não cumpriu a estabilidade da remissão ou estabilidade de resposta no final da fase de otimização foi incorretamente aleatorizado no grupo dos respondedores estáveis.

† DRT é definida como um Perturbação Depressiva Major em adultos que não responderam a pelo menos 2 tratamentos com ADs no atual episódio depressivo moderado a grave.

Abreviaturas: AD: Antidepressivo; DRT: Depressão Resistente ao Tratamento; ESC: Escetamina; GCP: *Good Clinical Practice*; MADRS: *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*.

FIGURA 10. Desenho do estudo SUSTAIN-1
Adaptado de Daly, *et al.* 2019

90 aleatorizados
para ESC + AD

8 descontinuaram
a intervenção

90 incluídos
na análise

86 aleatorizados
para placebo + AD

9 descontinuaram
a intervenção

86 incluídos
na análise

62 aleatorizados
para ESC + AD

1 perda
de seguimento
4 descontinuaram
a intervenção

62 incluídos
na análise

59 aleatorizados
para placebo + AD

3 descontinuaram
a intervenção

59 incluídos
na análise

**ESKETINTRD3003
(SUSTAIN 1):**
Integrou fase
aguda /
manutenção
para investigar
a remissão
mantida pela
escetamina
+ AD oral vs.
apenas AD
em doentes
adultos
com DRT[†]

b Braços de tratamento

Todos os doentes que entraram na fase de indução de 4 semanas foram tratados 2 vezes por semana com doses flexíveis da administração nasal de escetamina (56 ou 84 mg) e um AD oral. Os respondedores continuaram este tratamento durante a fase de otimização de 12 semanas, mas com uma frequência reduzida para 1 vez por semana nas primeiras 4 semanas da fase de otimização, após as quais a frequência foi individualizada para 1 vez por semana ou 1 vez a cada 2 semanas, com base na gravidade dos sintomas depressivos, conforme avaliado pela pontuação total da MADRS (Daly, 2019).

Após a conclusão da fase de otimização, aproximadamente 297 doentes em remissão e em resposta estável foram aleatorizados em quatro grupos diferentes, numa proporção de 1:1, para serem tratados com escetamina em associação com AD oral ou placebo em associação com AD oral. A análise primária de eficácia foi realizada apenas para os grupos de doentes em remissão estável e a análise secundária de eficácia para os doentes com resposta estável (Tabela 15) (Daly, 2019).

Braço de Tratamento	Intervenções
Escetamina em associação com AD oral	<p>Fase de indução <i>open-label</i>: doentes com entrada direta iniciaram no dia 1 uma dose de 56 mg de escetamina. Dos dias 4 a 25, a dose pôde ser ajustada ao protocolo, a critério do investigador, com base na eficácia e/ou tolerabilidade.</p> <p>Fase de otimização: doentes com entrada direta e com entrada transferida foram tratados com escetamina (mesma dose) durante 4 semanas, sendo depois individualizada para 1 vez por semana ou 1 vez a cada 2 semanas, com base nos sintomas depressivos.</p> <p>Fase de manutenção: Todos os doentes designados para escetamina foram tratados com escetamina 1 vez por semana ou 1 vez a cada 2 semanas, com base nos sintomas depressivos.</p>
Placebo em associação com AD oral	<p>Fase de otimização: doentes com entrada transferida foram tratados com placebo em sessões semanais durante as primeiras 4 semanas desta fase, sendo depois individualizada para 1 vez por semana ou 1 vez a cada 2 semanas, com base nos sintomas depressivos.</p> <p>Fase de manutenção: doentes com entrada direta ou com entrada transferida designados para placebo foram tratados com placebo 1 vez por semana ou 1 vez a cada 2 semanas, com base nos sintomas depressivos.</p>

Abreviaturas: AD: Antidepressivo; XR: Libertação Prolongada.

TABELA 15. Braços de tratamento do estudo SUSTAIN-1
Adaptado de Daly, et al. 2019

c População em estudo e Objetivos

O SUSTAIN-1 incluiu um total de 705 adultos com DRT. Destes, 437 (62,0%) foram doentes de entrada direta e 268 de entrada transferida que completaram a fase de indução em dupla ocultação. Dos 268, 150 (21,3%) doentes completaram a fase de indução no TRANSFORM-1 e 118 (16,7%) no TRANSFORM-2, tendo respondido no final dessa fase de indução, isto é, apresentado uma redução de $\geq 50\%$ da pontuação total da MADRS (Tabelas 16 e 17) (Daly, 2019) (EMA Assessment Report Spravato®).

Critérios de inclusão	Descrição
Entrada Direta	<p>Homens e mulheres com idade compreendida entre os 18 e os 64 anos.</p> <p>Diagnóstico de PDM sem características psicóticas de acordo com os critérios de DSM-5-TR e confirmado pelo MINI.</p> <p>Pontuação total de IDS-C30 (<i>Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician rating 30-item</i>) ≥ 34 no início da fase de <i>screening/observacional</i> prospetiva.</p> <p>No início da fase de <i>screening/observacional</i> prospetiva, não resposta a ≥ 1, mas ≤ 5 tratamentos ADs orais, administrados em dose e duração adequadas; em caso de episódio depressivo atual > 2 anos, o limite superior é aplicável apenas aos últimos 2 anos. Resposta avaliada pelo MGH-ATRQ e documentada pelo histórico médico e registos de farmácia/prescrição, para o episódio depressivo atual.</p>
Entrada Transferida	<p>Doentes que completaram a fase de indução em dupla ocultação do TRANSFORM-1 (ESKETINTRD3001) ou do TRANSFORM-2 (ESKETINTRD3002) com resposta estável no final dessa fase ($\geq 50\%$ de redução da pontuação total da MADRS).</p>

Abreviaturas: AD; Antidepressivo; DSM-5-TR: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition Text Revision*; IDS-C30: *Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician rating 30-item*; MADRS: *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; MGH-ATRQ: *Massachusetts General Hospital-Antidepressant Treatment Response Questionnaire*; MINI: *Mini International Neuropsychiatric Interview*; PDM: *Perturbação Depressiva Major*.

TABELA 16. Critérios de inclusão no estudo SUSTAIN-1
Adaptado de Daly, et al. 2019

Critérios de exclusão	Descrição
Entrada Direta	<p>Estimulação do nervo vago ou estimulação cerebral profunda no episódio depressivo atual.</p> <p>Diagnóstico DSM-5 atual ou prévio de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perturbação psicótica ou PDM com características psicóticas; • Perturbações bipolares ou relacionadas (confirmado pelo MINI); • Perturbação obsessivo-compulsiva co-mórbida; • Deficiência intelectual (apenas código de diagnóstico DSM-5 319); • Perturbação de personalidade <i>borderline</i>; • Perturbação de personalidade antissocial; • Perturbação de personalidade histriónica; • Perturbação de personalidade narcisista; <p>Ideação/intenção homicida, ou ideação suicida com intenção de agir no período de 6 meses anterior ao início da fase de <i>screening</i> ou uma história de comportamento suicida no ano anterior ao do início da fase de <i>screening</i>. Os doentes que relataram ideação suicida com intenção de agir ou comportamento suicida antes do início da fase de indução <i>open-label</i> foram excluídos.</p> <p>Não resposta no episódio depressivo atual com escetamina ou cetamina, ou com todas as 4 opções de tratamentos ADs orais disponíveis no estudo ou com curso de tratamento adequado com ECT (≥ 7 tratamentos com ECT unilateral/bilateral).</p> <p>Histórico de perturbação de abuso moderado ou grave de substâncias ou álcool, de acordo com os critérios do DSM-5, exceto nicotina ou cafeína, 6 meses antes do início da fase de <i>screening/observacional</i> prospetiva.</p> <p>Histórico de convulsões (convulsões febris na infância sem complicações nem sequelas não são excludentes).</p>
Entrada Transferida	<p>Qualquer doença ou situação/circunstância para a qual, na opinião do investigador, a participação não seria do melhor interesse do doente (por exemplo, comprometer o bem-estar) ou que pudesse impedir, limitar ou confundir as avaliações especificadas no protocolo.</p>

Abreviaturas: AD; Antidepressivo; DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition*; ECT: *Eletroconvulsoterapia*; PDM: *Perturbação Depressiva Major*.

TABELA 17. Critérios de exclusão do estudo SUSTAIN-1
Adaptado de Daly, et al. 2019



O objetivo primário do estudo SUSTAIN-1 foi o tempo até à recaída dos doentes em remissão estável. Na fase de indução, os doentes foram considerados respondedores se apresentassem $\geq 50\%$ de redução na pontuação total da MADRS desde o início (dia 1 antes da primeira administração de escetamina) até ao final das 4 semanas da fase de indução. Na fase de otimização, os doentes foram considerados em remissão estável quando a pontuação total da MADRS foi ≤ 12 até ao final das últimas 4 semanas. Os doentes encontravam-se em resposta estável quando apresentavam $\geq 50\%$ de redução na pontuação total da MADRS desde o início (dia 1 da fase de indução; pré-aleatorização/antes da primeira administração) em cada uma das últimas 4 semanas da fase, com pelo menos uma pontuação total da MADRS > 12 nessas 4 semanas. Para os doentes transferidos de outros estudos, o dia 1 da fase de indução ocorreu no estudo TRANSFORM-1 ou TRANSFORM-2 (Daly, 2019).

Na fase de manutenção, a recaída foi definida como uma pontuação total da MADRS ≥ 22 durante 2 avaliações consecutivas separadas entre 5 e 15 dias ou hospitalização devido a agravamento da depressão, tentativa de suicídio, suicídio, ou outro evento clinicamente relevante sugestivo de recaída (avaliado por um comité de avaliação de recaídas) (Tabela 18) (Daly, 2019).

	Avaliação	Descrição
Objetivo Primário	Tempo até à recaída nos doentes em remissão estável medido pela alteração na pontuação total da MADRS e pelas hospitalizações	<p>Tempo até à recaída dos doentes em remissão estável no fim da fase de otimização que foram tratados com escetamina e AD oral.</p> <p>O tempo até à recaída foi definido como o tempo entre a aleatorização do participante e a primeira recaída documentada (data mais recente) na fase de manutenção.</p> <p>A recaída foi definida como uma das seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pontuação total da MADRS ≥ 22 durante 2 avaliações consecutivas separadas entre 5 a 15 dias. A data da segunda avaliação da MADRS foi utilizada para a data de recaída. • Hospitalização por agravamento da depressão ou qualquer outro evento clinicamente relevante determinado por julgamento clínico como sugestivo de uma recaída de doença depressiva, tal como tentativa de suicídio, suicídio ou hospitalização para prevenção de suicídio. Se hospitalizado por algum desses eventos, a data de início da hospitalização foi considerada a data de recaída. Caso contrário, foi utilizada a data do evento em questão.
	Tempo até à recaída nos doentes com resposta estável medido pela alteração na pontuação total da MADRS e pelas hospitalizações	Tempo até à recaída foi definido como o tempo entre a aleatorização do participante e a primeira recaída documentada (data mais recente) na fase de manutenção para os doentes em resposta estável (não em remissão) no final da fase de otimização após tratamento com escetamina em associação com AD oral.
	Alteração nos sintomas depressivos medido pela pontuação total do PHQ-9 e MADRS	Alteração desde o início (da fase de manutenção) utilizando a MADRS e o PHQ-9
Objetivos secundários	Alteração na gravidade da depressão medida pela pontuação total da CGI-S	Alteração desde o início (fase de manutenção) utilizando a CGI-S
	Alteração nos sintomas de ansiedade medidos pela pontuação total da GAD-7	Alteração desde o início (fase de manutenção) utilizando a GAD-7
	Alteração na HRQoL e estado de saúde medido pela pontuação total da EQ-5D-5L	Alteração desde o início (fase de manutenção) utilizando a EQ-5D-5L
	Alteração no funcionamento e incapacidade associada medida pela pontuação total da SDS	Alteração desde o início (fase de manutenção) utilizando a SDS

Abreviaturas: AD; Antidepressivo; CGI-S: *Clinical Global Impression-Severity Scale*; EQ-5D-5L: *EuroQoL-5-Dimension 5-Level*; GAD-7: *Generalized Anxiety Disorder*; HRQoL: *Health-Related Quality of Life*; MADRS: *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; PHQ-9: *Patient Health Questionnaire-9*; SDS: *Sheehan Disability Scale*.

TABELA 18. Objetivos primários e secundários avaliados no estudo SUSTAIN-1
Adaptado de Daly, et al. 2019

d) Características dos doentes

Em geral, os grupos de tratamento foram semelhantes em termos de características basais (Tabelas 19 e 20).

	Total (n=705)
Idade (anos)	
Média	46,1 (11,10)
Género, n (%)	
Masculino	248 (35,2%)
Feminino	457 (64,8%)
Estado de hipertensão, n (%)^a	
Sim	147 (20,9%)
Não	558 (79,1%)
Classe do AD oral, n (%)	
N	699
IRSN	440 (62,9%)
ISRS	259 (37,1%)

(a) Número de medicamentos ADs com não resposta (definido como \leq 25% de melhoria) tomados durante, pelo menos, 6 semanas durante o episódio atual, conforme obtido no MGH-ATRQ.

Abreviaturas: AD: Antidepressivo; IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; MGH-ATRQ: Massachusetts General Hospital-Antidepressant Treatment Response Questionnaire.

TABELA 19. Características dos doentes do estudo SUSTAIN-1
Adaptado de Daly, et al. 2019 e EMA Assessment Report Spravato®

	Total (n=705)
Idade aquando do diagnóstico de PDM (anos)	
Média	32,7 (11,70)
Pontuação total da MADRS	
Média	37,9 (5,50)
Pontuação total de PHQ-9	
Média	19,9 (4,18)
Duração do episódio atual (semanas)	
Média	132,2 (209,18)

Abreviaturas: MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; PDM; Perturbação Depressiva Major; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9.

TABELA 20. Histórico psiquiátrico dos doentes no SUSTAIN-1
Adaptado de Daly, et al. 2019

e) Resultados de Eficácia

Objetivo primário: Tempo até à recaída nos doentes em remissão estável

A administração de escetamina em associação com AD oral atrasou a recaída nos doentes em remissão estável comparativamente à administração de placebo em associação com AD oral. Os resultados demonstraram um **aumento significativo do tempo até à recaída nos doentes aleatorizados que continuaram o tratamento com escetamina comparativamente aos doentes que descontinuaram a escetamina**. Um total de **24 doentes (26,7%) no braço da escetamina + AD oral e 39 doentes (45,3%) no braço placebo + AD oral apresentaram um evento de recaída durante a fase de manutenção** (Tabela 21).



O *hazard ratio* estimado da escetamina em associação com AD oral relativamente ao placebo em associação com AD oral, com base numa estimativa ponderada, foi de 0,49 (IC 95%: 0,29; 0,84). Ou seja, os **doentes em remissão estável tratados com escetamina em associação com AD oral apresentaram uma redução de 51% da probabilidade de recair**, comparativamente aos doentes que transitaram para o braço de placebo em associação com AD oral (Tabela 21). Não foi atingida a mediana de tempo até à recaída no braço da escetamina em associação com AD oral porque este grupo nunca atingiu a taxa de recaída de 50%, com base na estimativa de *Kaplan-Meier*; a mediana de tempo até à recaída (IC 95%) no braço de placebo em associação com AD oral foi de 273 (97,0; NE) dias.

Os resultados dos subgrupos favoreceram o braço da escetamina em associação com AD oral, nomeadamente para os subgrupos que incluem região, género, idade, entrada (direta ou transferida) e AD oral (IRSN ou ISRS) (Daly, 2019) (EMA Assessment Report Spravato[®]).

	Escetamina + AD Oral (n=90)	Placebo + AD Oral (n=86)
Tempo até à recaída (dias)¹		
Número de recaídas (%)	24 (26,7%)	39 (45,3%)
Percentil 25 (IC 95%)	153,0 (105,0; 225,0)	33,3 (22,0; 48,0)
Mediana (IC 95%)	NE	273,0 (97,0; NE)
Percentil 75 (IC 95%)	NE	NE
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%) ²	0,49 (0,29; 0,84)	
<i>Two-sided P-value</i> ³	0,003	

(1) Com base nas estimativas dos limites da KM.

(2) *Hazard ratio* e IC foram estimados com base no Wassmer 2006 e calculados utilizando o R.

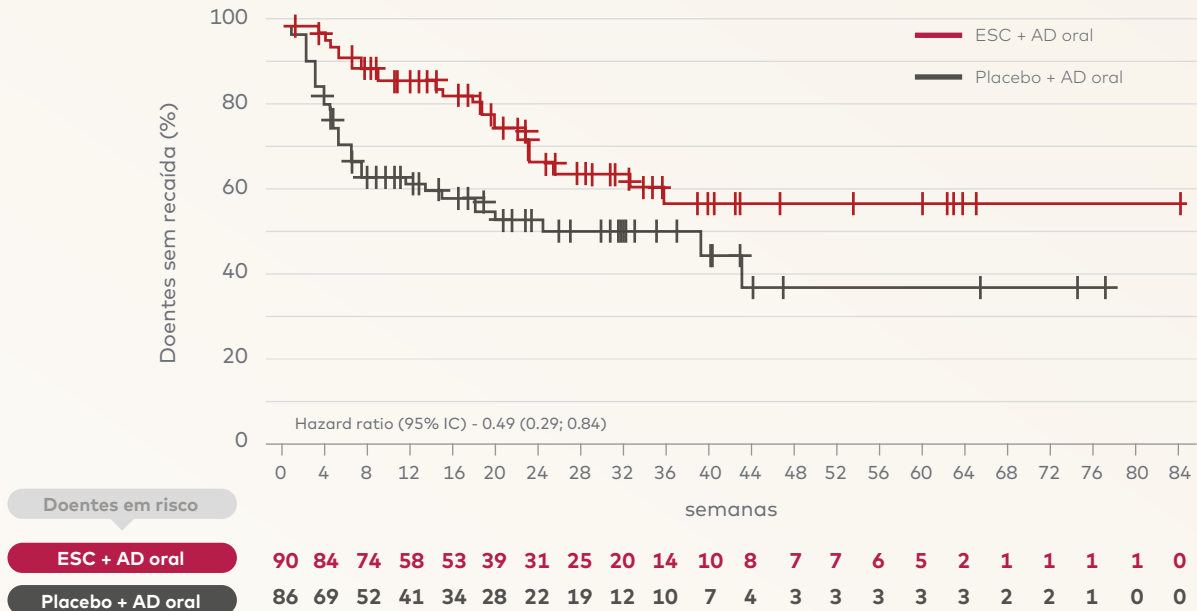
(3) *Two-sided P-value* é baseado na estatística final de teste, que é uma combinação ponderada das estatísticas de teste log-rank calculadas na FAS intermédia e na FAS em remissores estáveis.

Abreviaturas: AD: Antidepressivo; FAS: Full Analysis Set; IC: Intervalo de Confiança; KM: Kaplan-Meier; NE: Não Estimado.

TABELA 21. Tempo até à recaída e número (%) de doentes que permaneceram livres de recaída; Fase de manutenção (análise dos doentes em remissão estável)

Adaptado de Daly, et al. 2019

Spravato® + AD oral diminuiu o risco de recaída entre os doentes em remissão estável em 51% (HR estimado 0,49; IC 95%: 0,29; 0,84) vs. placebo + AD oral (Daly, 2019).



Abreviaturas: AD, Antidepressivo; ESC, Escetamina; IC, Intervalo de Confiança.

FIGURA 11. Tempo até à recaída e número de doentes sem recaída entre os doentes em remissão estável Adaptado de Daly, et al. 2019

Tempo até à recaída nos doentes com resposta estável

A escetamina em associação com AD oral atrasou a recaída dos doentes com resposta estável comparativamente ao placebo em associação com AD oral. No total, 16 (25,85%) dos doentes no braço da escetamina em associação com AD oral e 34 (57,6%) dos doentes do braço de placebo em associação com AD oral apresentaram um evento de recaída durante a fase de manutenção. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa (*two-sided p*<0.001). O *hazard ratio* estimado da escetamina + AD oral relativamente ao placebo + AD oral, com base em estimativas ponderadas, foi de 0,30 (IC 95%: 0,16, 0,55), o que indica que os doentes com resposta estável e que mantiveram o tratamento com escetamina em associação com AD oral apresentaram, em média, menos 70% de probabilidade de recair (Tabela 22) (Daly, 2019).

	Escetamina + AD Oral (n=62)	Placebo + AD Oral (n=59)
Tempo até à recaída (dias)¹		
Número de recaídas (%)	16 (25,8%)	34 (57,6%)
Percentil 25 (IC 95%)	217,0 (56,0; 635,0)	24,0 (17,0; 46,0)
Mediana (IC 95%)	635,0 (264,0; 635,0)	88,0 (46,0; 196,0)
Percentil 75 (IC 95%)	635,0 (NE)	NE
Hazard ratio (IC 95%) ²	0,30 (0,16; 0,55)	
Two-sided P-value ³	<0,001	

(1) Com base nas estimativas dos limites da KM.

(2) Análise de regressão dos dados de sobrevivência baseada no Cox *proportional hazards model* tendo como fator o tratamento.

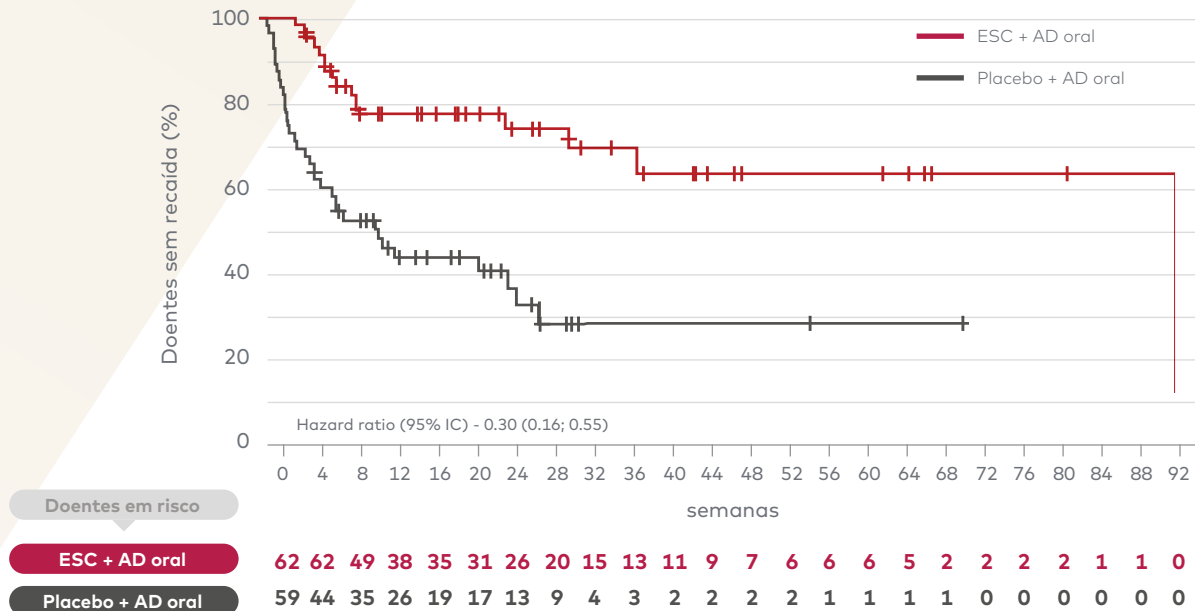
(3) *Log-rank test*.

Abreviaturas: AD, Antidepressivo; IC, Intervalo de Confiança; NE: Não Estimado.

TABELA 22. Tempo até à recaída e número (%) de doentes que permaneceram livres de recaída; Fase de manutenção (análise dos doentes com resposta estável)

Adaptado de Daly, et al. 2019

Spravato® + AD oral diminuiu o risco de recaída entre os respondedores estáveis em 70% (HR estimado 0,30; IC 95%: 0,16; 0,55) vs. placebo + AD oral (Daly, 2019).



Abreviaturas: AD, Antidepressivo; ESC, Escetamina; IC, Intervalo de Confiança.

FIGURA 12. Tempo até à recaída e número de doentes que permaneceu sem recaída entre os respondedores estáveis
Adaptado de Daly, et al. 2019

Alteração na MADRS, PHQ-9, pontuação total SDS e GAD-7

Com base nas alterações da MADRS reportadas pelo médico, bem como nas pontuações de PHQ-9 e SDS reportadas pelo doente, o tratamento com escetamina em associação com AD oral atrasou significativamente o agravamento dos sintomas depressivos durante a fase de manutenção, quando comparado com placebo em associação com AD oral, quer nos doentes respondedores, quer nos doentes em remissão estável ($p \leq 0,025$). Estes resultados traduzem-se na melhoria da manutenção dos níveis gerais de energia, apetite, disposição, sono, concentração e capacidade social/ocupacional (Tabela 23) (Daly, 2019).

	FAS (em remissão estável) n=176		FAS (com resposta estável) n=121	
	Escetamina + AD oral n=90	Placebo + AD oral n=86	Escetamina + AD oral n=62	Placebo + AD oral n=59
Alteração na pontuação total da MADRS durante a fase de manutenção, LOCF				
N	89	86	62	59
Alteração média (DP)	7,5 (11,59)	12,5 (13,63)	4,4 (11,38)	11,4 (12,00)
ANCOVA^a				
Diferença média LS (SE)	-5,2 (1,82)	-	-7,4 (1,95)	-
IC 95%	-8,8; -1,58	-	-11,30; -3,55	-
2-sided p-value ^b	0,005	-	<0,001	-
Alteração na pontuação total PHQ-9 durante a fase de manutenção, LOCF				
N	89	86	61	58
Alteração média (DP)	3,3 (5,58)	5,9 (7,09)	1,7 (5,02)	4,7 (5,48)
ANCOVA^a				
Diferença média LS (SE)	-2,4 (0,90)	-	-3,0 (0,93)	-
IC 95%	-4,20; -0,65	-	-4,87; -1,18	-
2-sided p-value ^b	0,008	-	0,002	-
Alteração na pontuação total da SDS durante a fase de manutenção, LOCF				
N	82	77	58	53
Alteração média (DP)	4,7 (7,34)	7,2 (10,44)	2,2 (6,63)	6,8 (7,64)
ANCOVA^a				
Diferença média LS (SE)	-2,9 (1,30)	-	-4,7 (1,31)	-
IC 95%	-5,51; -0,38	-	-7,30; -2,10	-
2-sided p-value ^b	0,025	-	<0,001	-
Alteração na pontuação total da GAD-7 durante a fase de manutenção, LOCF				
N	89	86	61	58
Alteração média (DP)	2,2 (4,45)	4,0 (5,93)	1,4 (3,76)	2,6 (4,26)
ANCOVA^a				
Diferença média LS (SE)	-1,7 (0,72)	-	-1,1 (0,72)	-
IC 95%	-3,12; -0,28	-	-2,56; 0,31	-
2-sided p-value ^b	0,020	-	0,123	-

(a) A alteração da *baseline* foi a variável de resposta e o tratamento, o país e o valor da *baseline* foram as covariáveis.

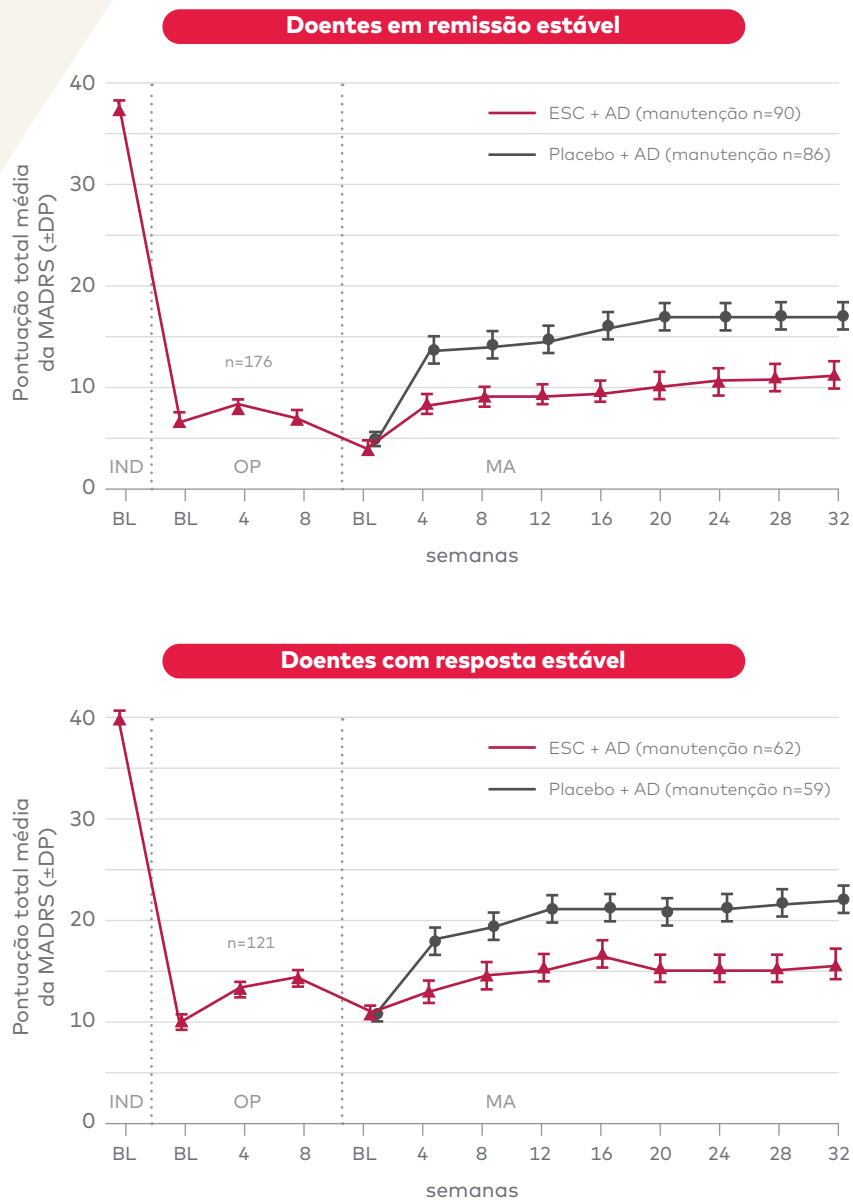
(b) O valor de *p* é descritivo e não inferencial, pois não houve ajuste de multiplicidade para controlar o erro do tipo I para este *endpoint*.

Abreviaturas: ANCOVA, Análise de Covariância; DP, Desvio Padrão; FAS, *Full analysis set*; GAD-7, *Generalised Anxiety Disorder – 7-item scale*; IC, Intervalo de Confiança; LOCF, Última observação efetuada; LS, Mínimos quadrados; MADRS, *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; PHQ-9, *Patient Health Questionnaire – 9 questions*; SDS, *Sheehan Disability Scale*; SE, Erro Padrão.

TABELA 23. Resultados de eficácia do estudo SUSTAIN-1 (objetivos secundários)
Adaptado de Daly, et al. 2019 e EMA Assessment Report Spravato®

Taxas de resposta e remissão durante a fase de manutenção com base na MADRS, PHQ-9 e SDS

Com base nas definições da MADRS, PHQ-9 e SDS a proporção de doentes em remissão e com resposta estável, e que manteve o seu estado de remissão/resposta até ao final da fase de manutenção, foi consistentemente maior entre os doentes tratados com escetamina + AD oral (Figura 13) (Daly, 2019).



Abreviaturas: AD: Antidepressivo; DP: Desvio Padrão; ESC: Escetamina; IND: Indução; MA: Manutenção; MADRS, *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; OP: Otimização.

FIGURA 13. Pontuação total média da MADRS durante a fase de indução, otimização e manutenção
Adaptado de Daly, et al. 2019 (Supplementary content)

EQ-5D-5L

Entre os doentes em remissão e com resposta estável, a média das pontuações da EQ-VAS diminuiu ligeiramente do início até ao fim da fase de manutenção em dupla ocultação, em ambos os grupos de tratamento, mas diminuiu ainda mais no grupo tratado com placebo em associação com AD oral.

Os doentes do braço da escetamina + AD oral, quer em remissão, quer com resposta estável, experienciaram menores reduções na qualidade de vida relacionada com a saúde comparativamente aos doentes no braço de placebo + AD oral.

As alterações médias na pontuação total da EQ-5D-5L e nas pontuações da EQ-VAS também favoreceram a escetamina + AD oral vs. placebo + AD oral, quer na população de doentes em remissão, quer nos doentes com resposta estável (Daly, 2019).

AAs relacionado com o tratamento

Na fase de manutenção, as taxas de AAs relacionados com o tratamento foram de 82,2% para a escetamina em associação com AD oral e 45,5% para placebo em associação com AD oral. Os AAs relacionados com o tratamento mais comuns ($\geq 5\%$) com a escetamina em associação com AD oral foram perturbações do sistema nervoso (Tabela 24) (Daly, 2019).



	Escetamina + AD oral (n=152)	Placebo + AD oral (n=145)
N.º total de doentes com AA relacionados com o tratamento	125 (82,2%)	66 (45,5%)
Perturbações do sistema nervoso		
Disgeusia	41 (27,0%)	10 (6,9%)
Sonolência	32 (21,1%)	3 (2,1%)
Tonturas	31 (20,4%)	7 (4,8%)
Cefaleias	27 (17,8%)	14 (9,7%)
Parestesia	11 (7,2%)	0
Tontura postural	10 (6,6%)	3 (2,1%)
Sedação	10 (6,6%)	1 (0,7%)
Hipoestesia	9 (5,9%)	0
Perturbações psiquiátricas		
Dissociação	35 (23,0%)	0
Ansiedade	12 (7,9%)	5 (3,4%)
Estado confusional	9 (5,9%)	0
Perturbações gastrointestinais		
Náuseas	25 (16,4%)	1 (0,7%)
Hipoestesia oral	20 (13,2%)	0
Vómitos	10 (6,6%)	1 (0,7%)
Parestesia oral	8 (5,3%)	1 (0,7%)
Perturbações auditivas e visuais		
Vertigens	38 (25,0%)	8 (5,5%)
Visão turva	24 (15,8%)	1 (0,7%)
Diplopia	9 (5,9%)	0
Infeções		
Infeção viral do trato respiratório superior	11 (7,2%)	12 (8,3%)
Perturbações respiratórias, torácicas e do mediastino		
Desconforto nasal	11 (7,2%)	4 (2,8%)
Irritação da garganta	8 (5,3%)	1 (0,7%)
Pressão arterial		
Aumento da pressão arterial	10 (6,6%)	5 (3,4%)

Nota: A incidência é baseada no número de doentes com pelo menos um AA, e não no número de AAs;
Os AAs são codificados utilizando o MedDRA versão 20.0.

TABELA 24. AAs relacionados com o tratamento em pelo menos 5% dos doentes, em ambos os grupos de tratamento;
Fase de manutenção
Adaptado de Daly, et al. 2019

No grupo em tratamento com escetamina, 22 doentes experienciaram pelo menos 1 AA relacionado com o tratamento durante a fase de indução que levou à descontinuação da escetamina ou na fase de indução ou na fase subsequente do estudo; 5 doentes apresentaram pelo menos 1 AA relacionado com o tratamento durante a fase de otimização levando à descontinuação do tratamento com escetamina e 7 doentes (4 em tratamento com escetamina em associação com AD oral e 3 em tratamento com placebo em associação com AD oral) no conjunto da análise de segurança experienciaram pelo menos 1 AA relacionado com o tratamento que levou à descontinuação do mesmo (Daly, 2019).

No estudo SUSTAIN-1, foram relatados 32 doentes com 39 acontecimentos adversos graves (AAG) (com 2 AAG adicionais relatados após o estudo [não foram atribuídos a nenhuma fase]). Dos 39 AAG, 7 foram considerados como possível, provável ou muito provavelmente relacionados com escetamina, segundo o investigador: desorientação, ideação suicida, sedação, desequilíbrio do sistema nervoso autónomo, convulsão parcial simples, hipotermia e acidente vascular cerebral lacunar.

Não houve mortes relatadas no estudo SUSTAIN-1 (Daly, 2019).

4.5 ESTUDO SUSTAIN 3

a) Desenho e Objetivos

O SUSTAIN-3 foi um estudo de Fase III, aberto, multicêntrico e de extensão a longo prazo que investigou a segurança e eficácia a longo prazo da escetamina em doentes com DRT. O objetivo primário do SUSTAIN-3 foi a monitorização de AAs, incluindo AAs de especial interesse (dissociação, aumento da pressão arterial, cognição e eventos relacionados com a cistite).

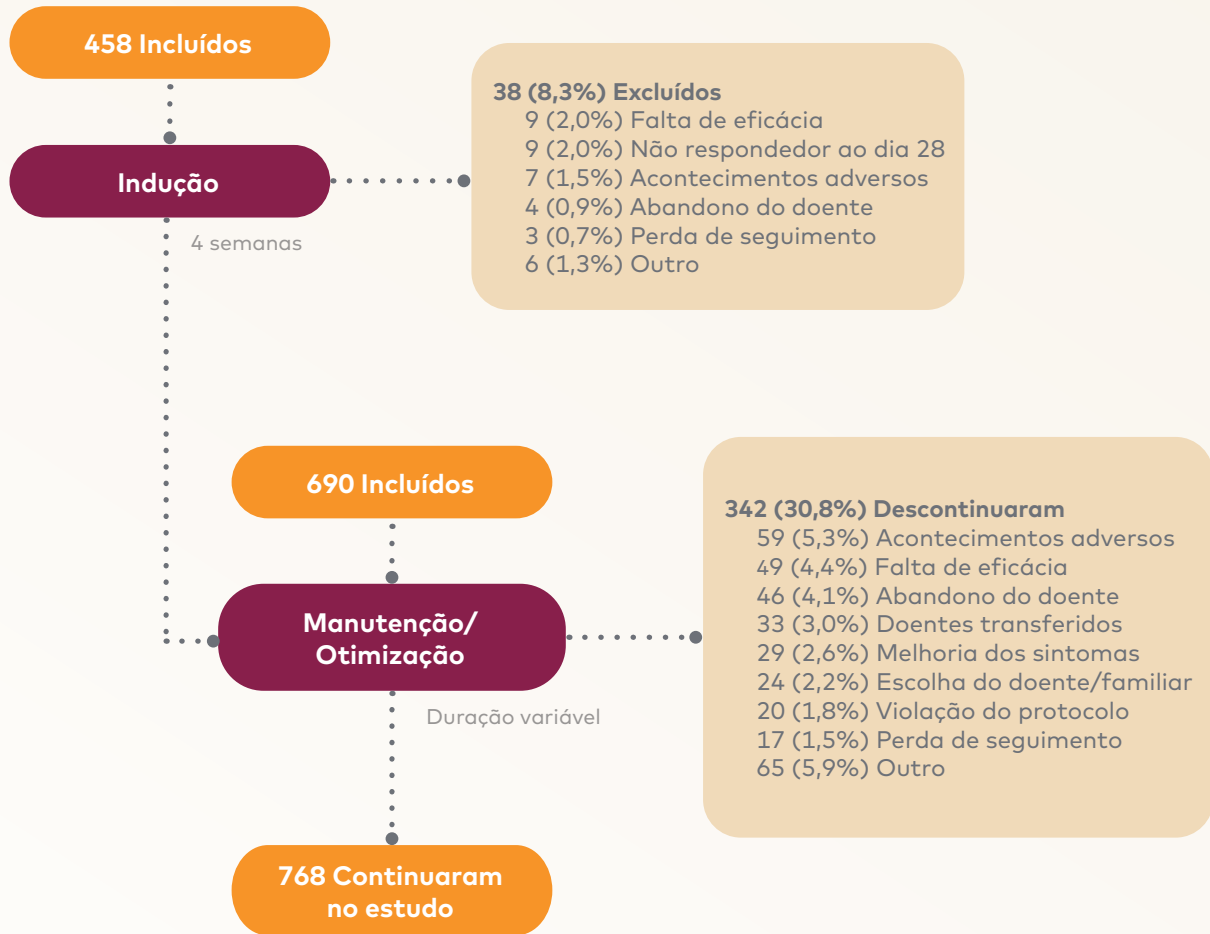
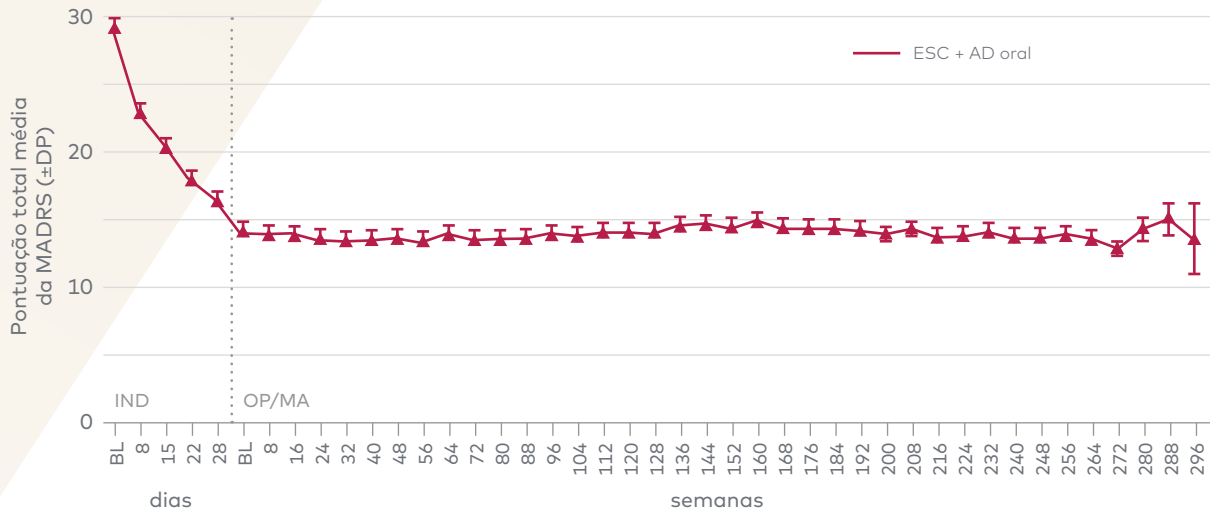


FIGURA 14. Número de doentes recrutados para o estudo SUSTAIN-3
Adaptado de Zaki N, et al. 2023

b) População em Estudo

Foram incluídos um total de 1148 doentes adultos com DRT, sendo que 91,7% continuaram durante a fase de indução e 61,3% continuaram durante a fase de otimização/manutenção.

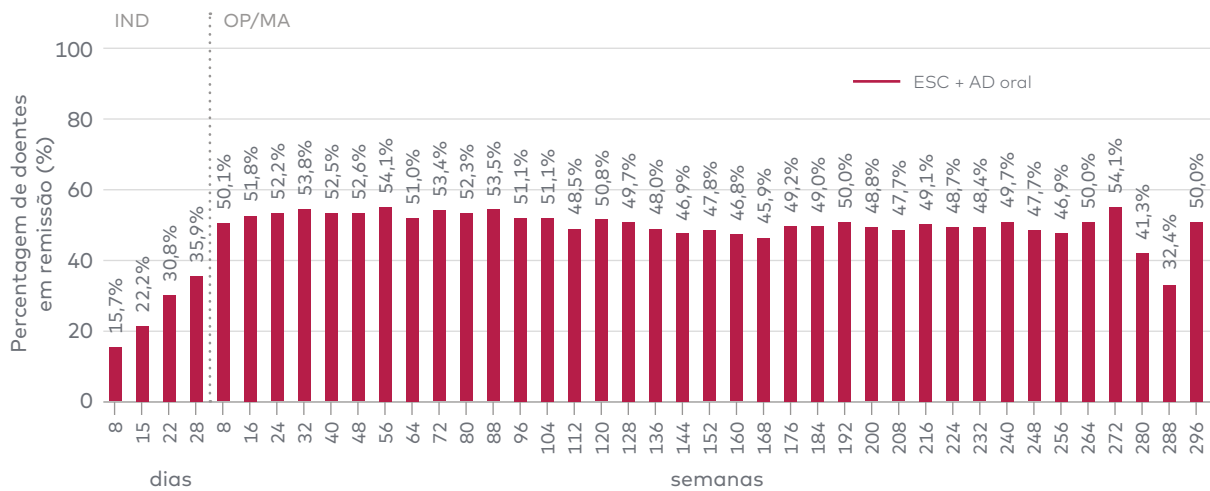


Doentes em risco

ESC + AD oral	439	429	1110	1018	965	920	882	844	831	788	760	748	708	606	534	476	460	439	352	218	37	
AD oral	456	437	443	1050	968	943	893	864	838	806	785	763	740	682	569	504	466	459	426	282	80	10

Abreviaturas: BL (IND): baseline (induction phase); BL (OP/MA): baseline (optimization/maintenance phase); SE: standard error.

FIGURA 15. Pontuação média MADRS ao longo de 296 meses (SUSTAIN-3)
Adaptado de Zaki N, et al. 2023



Doentes em remissão

ESC + AD oral	97	159	527	519	484	450	441	425	382	378	351	331	298	267	227	224	218	165	118	12	
AD oral	69	132	526	505	465	483	461	448	412	399	366	354	313	279	246	229	222	203	141	33	5

Total de Doentes

ESC + AD oral	437	443	1018	965	920	882	844	831	788	760	748	708	606	534	476	460	439	352	218	37	
AD oral	439	429	1050	968	943	893	864	838	806	785	763	740	682	569	504	466	459	426	282	80	10

Abreviaturas: BL (IND): baseline (induction phase); BL (OP/MA): baseline (optimization/maintenance phase); SE: standard error.

FIGURA 16. Proporção de doentes em remissão ao longo de 296 meses (SUSTAIN-3)
Adaptado de Zaki N, et al. 2023

C Resultados de Eficácia e Segurança

As taxas de descontinuação devido à falta de eficácia foram baixas e não foram identificados novos sinais de segurança durante o tratamento a longo prazo com escetamina.

Apenas 6% dos doentes descontinuaram o tratamento com SPRAVATOR devido a acontecimentos adversos ao longo do tempo de mais de 6 anos (Zaki, 2023).

A melhoria dos sintomas depressivos clínicos e relatados pelo doente foi sustentada com o tratamento com escetamina ao longo de aproximadamente 6 anos, sendo que cerca de 50% dos doentes encontravam-se em remissão ao fim de 5.5 anos.

4.6 ESTUDO ESCAPE-TRD

a Desenho do estudo

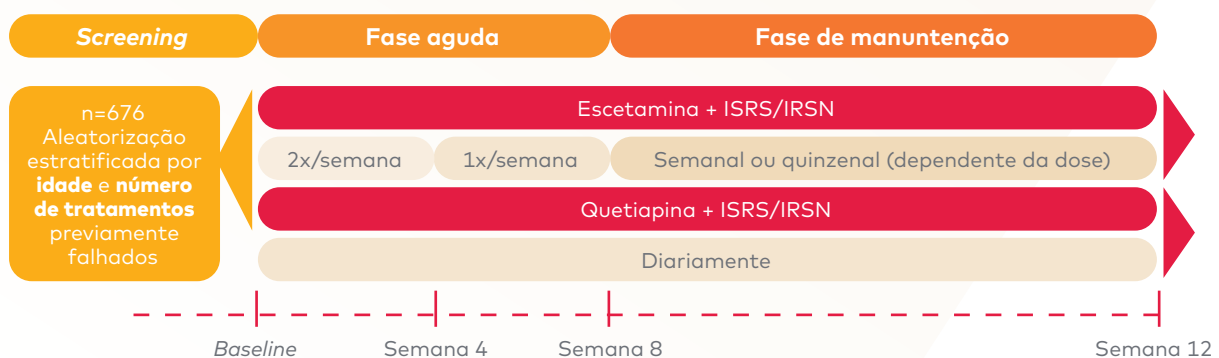
O estudo **ESCAPE-TRD** é um ensaio clínico de fase IIIb multinacional, multicêntrico, aleatorizado, aberto, com o avaliador em ocultação, com controlo ativo, para **avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do spray nasal de escetamina em comparação com a quetiapina**, em dose flexível e em associação com um ISRS ou IRSN, no tratamento de doentes com PDM resistente ao tratamento (Figura 17) (Reif, 2022).

Os participantes foram aleatoriamente distribuídos no dia 1 (baseline) num ratio de 1:1 para um dos 2 braços intervencionais do estudo (Reif, 2022):

- Escetamina: os participantes continuaram o tratamento com o IRSN ou ISRS em associação à escetamina;
- Quetiapina: os participantes continuaram o tratamento com o IRSN ou ISRS em associação à quetiapina de acordo com o RCM;

O estudo dividiu-se em 4 fases (Reif, 2022):

- Fase de *screening* até 14 dias;
- Fase aguda de tratamento de 8 semanas:
 - Braço da escetamina: os participantes tinham visitas do estudo 2 vezes por semana até à semana 4, e semanais entre as semanas 5 a 8;
 - Braço da quetiapina: visitas semanais até à semana 4 e quinzenais entre as semanas 5 a 8;
- Fase de manutenção de tratamento de 24 semanas:
 - Braço da escetamina: visitas semanais ou quinzenais de acordo com o regime posológico;
 - Braço da quetiapina: visitas quinzenais durante todo o período de manutenção.



Abreviaturas: IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; XR: Libertação Prolongada.

FIGURA 17. Desenho do estudo ESCAPE-TRD

Adaptado de Reif A et al. 2022

b) População do Ensaio ESCAPE-TRD

A população alvo consistia em participantes com idades compreendidas entre os 18 e 74 anos inclusive, com PDM resistente ao tratamento (tratado previamente com pelo menos 2 antidepressivos de diferentes classes, em doses adequadas e com uma duração de pelo menos 6 semanas que resultou em não resposta do atual episódio depressivo moderado a grave).

Na Tabela 25 são apresentadas as principais características basais e a história psiquiátrica da população do estudo ESCAPE-TRD. Os dois braços do estudo têm populações com características muito semelhantes. Foram recrutados para o estudo 676 doentes (Reif, 2022).

Média (DP), excepto se especificado de outra forma	Escetamina + IRSN/ISRS (n=336)	Quetiapina + IRSN/ISRS (n=340)
Idade, média (DP), anos	44,3 (13,6)	45,7 (13,4)
Género, n (%)		
Feminino	225 (67,0)	222 (65,3)
Tratamentos sem resposta, n (%)		
2	204 (60,7)	211 (62,1)
≥3	132 (39,3)	129 (37,9)
Índice de Massa Corporal (IMC), kg/m²		
Baixo Peso (<18,5)	6 (2,1)	5 (1,7)
Normal (18,5–<25)	110 (39,0)	90 (31,0)
Excesso de Peso (25–<30)	100 (35,5)	102 (35,2)
Obeso (≥30)	66 (23,4)	93 (32,1)
Idade ao diagnóstico, anos	33,5 (11,8)	34,9 (11,7)
Nº total de episódios depressivos	3,4 (2,4)	3,5 (4,1)
Duração do episódio atual, semanas	68,5 (84,3)	64,6 (66,0)
Pontuação total da MADRS na <i>baseline</i>	31,4 (6,1)	31,0 (5,8)
Pontuação total da SDS	22,3 (5,0)	21,8 (5,6)
Pontuação da CGI-S	4,8 (0,6)	4,9 (0,7)
Pontuação da EQ-5D-5L VAS	46,2 (18,1)	45,7 (17,7)

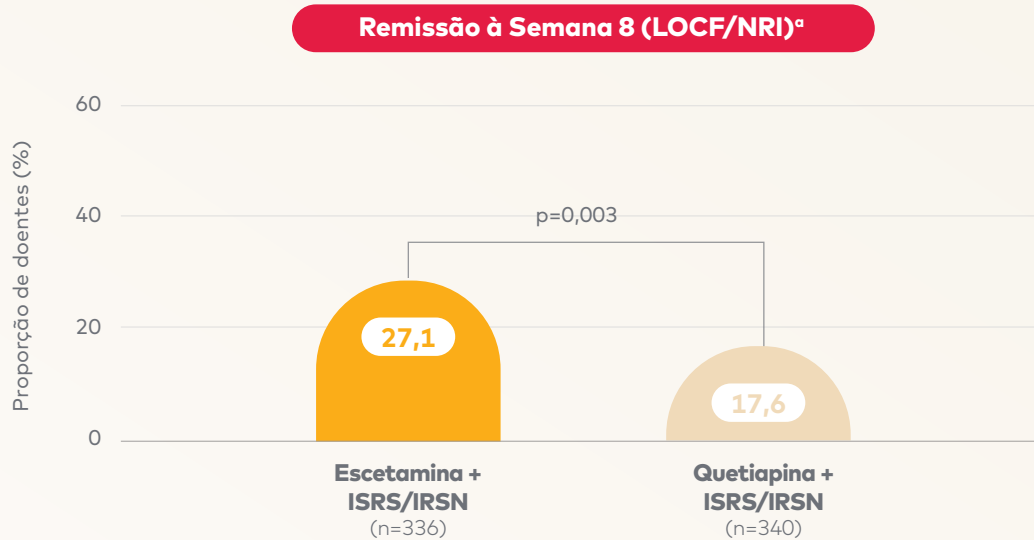
Abreviaturas: CGI-S: *Clinical Global Impression-Severity Scale*; DP: Desvio Padrão; IMC: Índice de Massa Corporal; IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; ISRS, Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; MADRS: *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; SDS: *Sheehan Disability Scale*; VAS: *Visual Analogue Scale*.

TABELA 25. Características e história psiquiátrica na *baseline* da população do estudo ESCAPE-TRD

Adaptado de Reif A et al. 2022

C Principais Resultados de Eficácia do Ensaio ESCAPE-TRD

Entre os 676 doentes aleatorizados, uma **proporção significativamente maior alcançou remissão à semana 8 com escetamina vs. quetiapina (27,1% vs. 17,6%; p=0,003)** (Figura 18).



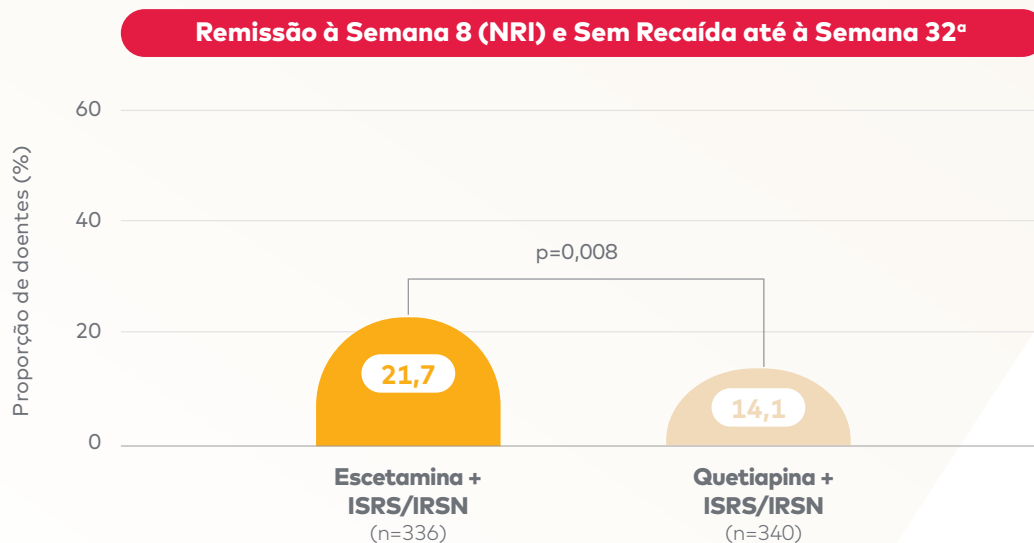
(a) Remissão definida como uma pontuação total da MADRS ≤ 10 .

Abreviaturas: IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; LOCF: Última observação efetuada; NRI: Imputação de não-respondedor; XR: Libertação Prolongada.

FIGURA 18. Remissão à semana 8 no estudo ESCAPE-TRD

Adaptado de Reif A *et al.* 2022

Uma proporção significativamente maior de doentes **alcançou remissão à Semana 8 e não recaiu** dentro do período de observação prospetivo (até à semana 32) em **escetamina vs. quetiapina (21,7% vs. 14,1%, respetivamente; p=0,008)** (Figura 19).



(a) Remissão definida como uma pontuação total da MADRS ≤ 10 .

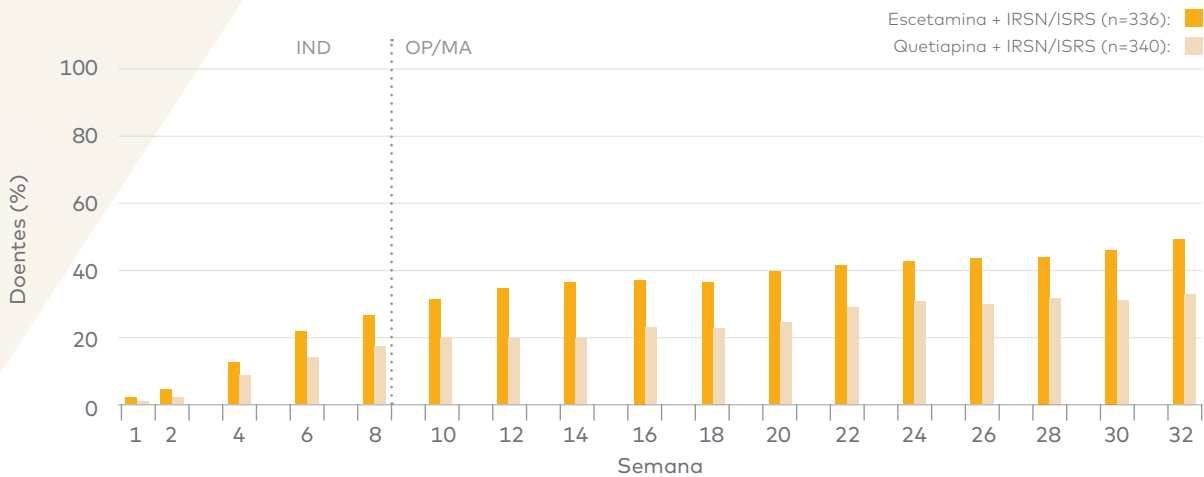
Abreviaturas: IRSN, Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; ISRS, Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; NRI, Imputação de não-respondedor; XR, Libertação Prolongada.

FIGURA 19. Remissão à semana 8 e sem recaída à semana 32 no estudo ESCAPE-TRD

Adaptado de Reif A *et al.* 2022

A percentagem de doentes em resposta e remissão aumentou ao longo do tempo em ambos os braços de tratamento e foi **maior para doentes tratados com escetamina** em todos os *timepoints* (Figura 20) (Reif, 2022).

À **semana 32**, uma proporção de doentes significativamente maior estava em remissão (usando análise LOCF) com **escetamina vs. quetiapina (55% vs 37%; $p<0,001$)** e com **resposta escetamina vs. quetiapina (75.5% vs. 55.5%)**. A probabilidade de um doente estar em remissão com escetamina às 32 semanas vs. quetiapina é 1,96x superior (odds ratio 1.96, 95% CI, 1.44 a 2.68).

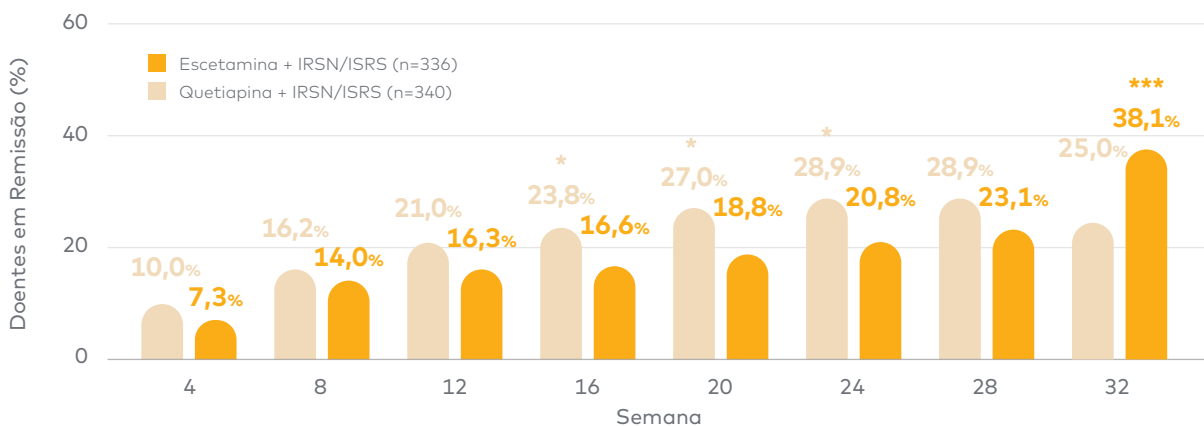


Abreviaturas: BL (IND): baseline (induction phase); BL (OP/MA): baseline (optimization/maintenance phase; IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; LOCF: Última Observação Efetuada; XR: Libertação Prolongada;

FIGURA 20. Proporção de doentes em remissão ao longo de 32 semanas (ESCAPE-TRD)

Adaptado de Reif A et al. 2022

No estudo ESCAPE-TRD também foi avaliada a **remissão funcional** (valor ≤ 6 na escala de incapacidade de Sheehan – SDS). Ao longo de 32 semanas, observou-se que a proporção de doentes tratados com escetamina em remissão funcional era maior do que com quetiapina. **Na semana 32, 38.1% dos doentes tratados com escetamina apresentavam remissão funcional vs. 25% tratados com quetiapina ($p<0,001$)** (Figura 21).



* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Abreviaturas: BL (IND): baseline (induction phase); BL (OP/MA): baseline (optimization/maintenance phase; IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; LOCF: Última Observação Efetuada; XR: Libertação Prolongada;

FIGURA 21. Proporção de doentes em remissão funcional ao longo de 32 semanas (ESCAPE-TRD)

Adaptado de Reif A et al. 2022

d) Resultados de Segurança do Ensaio ESCAPE-TRD

O perfil de segurança da escetamina manteve-se sobreponível ao que já era conhecido dos outros ensaios clínicos. **Os principais acontecimentos adversos registrados foram tonturas, náuseas e dissociação.** Enquanto que no braço da quetiapina os principais eventos foram sonolência, cefaleias e aumento de peso (Reif, 2022).

n (%)	Escetamina + IRSN/ISRS (n=334)	Quetiapina + IRSN/ISRS (n=336)
Tonturas	156 (46,7)	28 (8,3)
Sonolência	50 (15,0)	78 (23,2)
Cefaleias	82 (24,6)	43 (12,8)
Disgeusia	40 (12,0)	1 (0,3)
Parestesia	37 (11,1)	2 (0,6)
Náuseas	98 (29,3)	12 (3,6)
Vômitos	36 (10,8)	5 (1,5)
Fadiga	19 (5,7)	34 (10,1)
Dissociação	94 (28,1)	2 (0,6)
Aumento de Peso	9 (2,7)	42 (12,5)
Vertigens	63 (18,9)	3 (0,9)

Abreviaturas: IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; XR: Liberação Prolongada.

TABELA 26. AAs no estudo ESCAPE-TRD

Adaptado de Reif A et al. 2022

A ocorrência de **acontecimentos adversos graves foi semelhante nos 2 braços de tratamento**, representando cerca de 5%. Até à semana 8 descontinuaram o tratamento **12,2% dos doentes em escetamina e 26,5% dos doentes em quetiapina**. Até à semana 32 descontinuaram o tratamento **23,2% dos doentes em escetamina e 40,3% doentes em tratamento com quetiapina**.

O tratamento com escetamina foi mais bem tolerado do que com quetiapina, isto é, descontinuaram tratamento devido a acontecimentos adversos com escetamina 4.2% dos doentes vs. 11% com quetiapina ($p < 0.001$) (Reif, 2022).



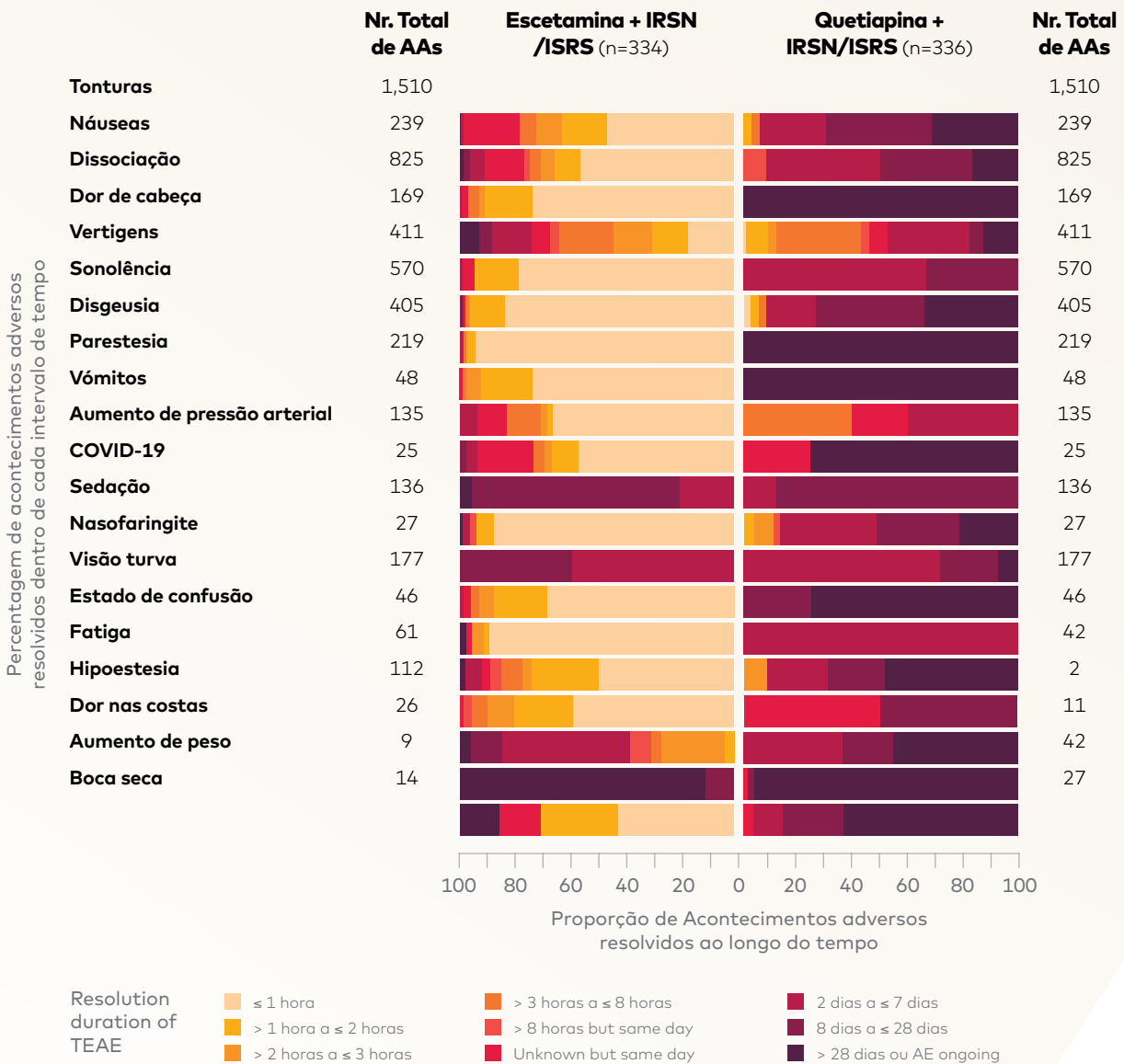
n (%)	Escetamina + IRSN /ISRS (n=334)	Quetiapina + IRSN/ISRS (n=336)	Odds ration (95% CI), p valor
≥ 1 AAs	307 (919,9)	262 (78,0)	3,211 (2,006; 5,141), p < 0,001
AAs possivelmente relacionado ao tratamento	283 (84,7)	208 (61,9)	3,415 (2,357; 4,947), p < 0,001
AAs leva à morte	1 (0,3)	1 (0,3)	1,006 (0,063; 16,15), p = 0,997
≥ 1 AAs graves	19 (5,7)	17 (5,1)	1,132 (0,578; 2,218), p = 0,718
AAs leva à descontinuação do tratamento	14 (4,2)	37 (11,0)	0,354 (0,187; 0,667), p = 0,350
AAs leva à interrupção/redução da dose	35 (10,5)	43 (12,8)	
Proporção de dias de intervenção do estudo com AAs (%)			
Média (SD)	23,8 (30,33)	37,8 (38,56)	Diferença média: -13,9
Mediana	11,9	21,3	
Alcance	(0 - 100)	(0 - 100)	(-19,2; -8,7) p < 0,001

Abreviaturas: IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina.

TABELA 27. Sumário Acontecimentos adversos ESCAPE-TRD

Adaptado de McIntyre, Roger S., et al. 2024

Ao longo do tempo do estudo, a maior duração de acontecimentos adversos ocorreu nos doentes tratados com quetiapina (Figura 22). Os acontecimentos adversos com escetamina, ocorreram maioritariamente durante o período de administração e observação (1:30h a 2h após administração). 92% dos acontecimentos adversos com escetamina resolveram-se no próprio dia vs. 12.1% com quetiapina (McIntyre, Roger S., et al. 2024).



Abreviaturas: AAs: Acontecimentos Adversos; IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; TEAE: Treatment emergent adverse events; XR: Libertação Prolongada;

FIGURA 22. Perfil de evolução temporal dos acontecimentos adversos mais comuns com Spravato e quetiapina
Adaptado de McIntyre, Roger S., et al. 2024

4.7 ESTUDO ASPIRE I & II

a) Desenho e Objetivos

Os estudos ASPIRE I e ASPIRE II foram ensaios clínicos de fase 3, multicêntricos, aleatorizados, duplamente ocultados e controlados por placebo, que incluíram **doentes adultos com diagnóstico de PDM** com ideação suicida ativa com necessidade de tratamento imediato e sem características psicóticas. Ambos foram idênticos em termos de desenho, tendo **avaliado a eficácia e segurança de escetamina + standard of care (SoC) comparativamente a placebo + SoC** no grupo de doentes supramencionado (Fu 2020; Ionescu, 2021).

A abordagem com SoC incluiu o internamento inicial do doente e a iniciação de terapêutica com ADs orais ou otimização da mesma caso o doente estivesse já em tratamento com ADs orais. Para além do tratamento com SoC, foi permitida a toma de benzodiazepinas em algumas fases dos estudos.*

O objetivo primário destes estudos consistiu em **demonstrar o benefício de escetamina + SoC na redução de sintomas de PDM comparativamente a placebo + SoC**. Este benefício foi avaliado pela redução na pontuação total da MADRS desde a *baseline* até às 24 horas após a primeira dose.

O principal objetivo secundário de eficácia compreendeu, para além da análise de segurança, a avaliação da redução da gravidade da suicidalidade pelo CGI-SS-R desde a *baseline* até às 24 horas após a primeira dose (Fu 2020; Ionescu, 2021).

Os restantes objetivos secundários foram (Fu 2020; Ionescu, 2021):

- Avaliação da **eficácia de escetamina vs. placebo na remissão sintomática da PDM** às 4 e às 24 horas após a primeira dose e ao dia 25;
- **Redução dos sintomas de PDM** 4 horas após a primeira dose e ao dia 25;
- **Redução da gravidade da suicidalidade** (pelo CGI-SS-R);
- **Redução do risco iminente de suicídio** (pelo *Clinical Global Impression – Imminent Suicide Risk* [CGI-SR-I]) às 4 e 24 horas após a primeira dose e ao dia 25;
- **Resultados Reportados pelo Doente** - qualidade de vida, satisfação com o tratamento e suicidalidade.

b) População dos estudos ASPIRE

Em ambos os ensaios os **critérios de inclusão** foram (Fu 2020; Ionescu, 2021):

- Doentes entre os 18 e 64 anos de idade com diagnóstico de PDM sem psicose de acordo com os critérios DSM-5 e com base na avaliação MINI;
- Doentes com ideação e intenção de suicídio nas 24 horas da aleatorização, bem como internamento devido ao risco iminente de suicídio;
- Doentes com PDM moderada a grave, correspondente a uma pontuação total da MADRS à *baseline* superior a 28;

Em ambos os ensaios os **critérios de exclusão** foram (Fu 2020; Ionescu, 2021):

- Doentes que tivessem outras patologias psiquiátricas, nomeadamente doença bipolar, perturbação obsessivo-compulsiva, diagnóstico ou história de doença psicótica ou PDM com psicose, perturbação moderada a grave por uso de substâncias ou álcool nos 6 meses anteriores à seleção dos doentes;
- Pressão arterial sistólica superior a 140 mmHg ou diastólica superior a 90 mmHg;
- Teste de urina positivo para fenciclidina, cocaína ou anfetaminas.

O estudo **ASPIRE I incluiu um total de 224** doentes e o **ASPIRE II um total de 227** doentes (Fu 2020; Ionescu, 2021).

*Benzodiazepínicos em dosagem equivalente a lorazepam ≤ 6 mg/dia foram permitidos durante o estudo, mas proibidos dentro de 8 horas antes de cada dose do medicamento intranasal e nenhum deles poderia ser usado dentro de 4 horas após a primeira dose do medicamento intranasal e dentro de 8 horas das avaliações do dia 2. A psicoterapia foi permitida, mas a terapia eletroconvulsiva foi restrita durante o estudo.

c Características dos doentes

As características clínico-demográficas dos doentes na *baseline* dos estudos foram semelhantes entre os dois braços de tratamento (Tabela 28).

Características	Placebo + SOC (n=225)	Escetamina + SOC (n=226)
Idade, média (DP), anos	39,6 (13,08)	40,5 (12,92)
Género, n (%)		
Feminino	140 (62,2)	134 (59,3)
Masculino	85 (37,8)	92 (40,7)
Pontuação total da MADRS, média (DP)	40,4 (6,04)	40,3 (5,60)
CGI-SS-R, n (%)		
Questionável	6 (2,7)	6 (2,7)
Ligeira	17 (7,6)	16 (7,1)
Moderada	61 (27,1)	64 (28,4)
Marcada	84 (37,3)	86 (38,2)
Grave	55 (24,4)	46 (20,4)
Extrema	2 (0,9)	7 (3,1)
Tentativa prévia de suicídio, n (%)	140 (62,2)	144 (64,0)
Tentativa de suicídio no último mês, n (%)	55 (24,4)	68 (30,1)
AD SoC, n (%)		
Monoterapia antidepressiva	108 (48,0)	104 (46,0)
AD + potenciação	117 (52,0)	122 (54,0)

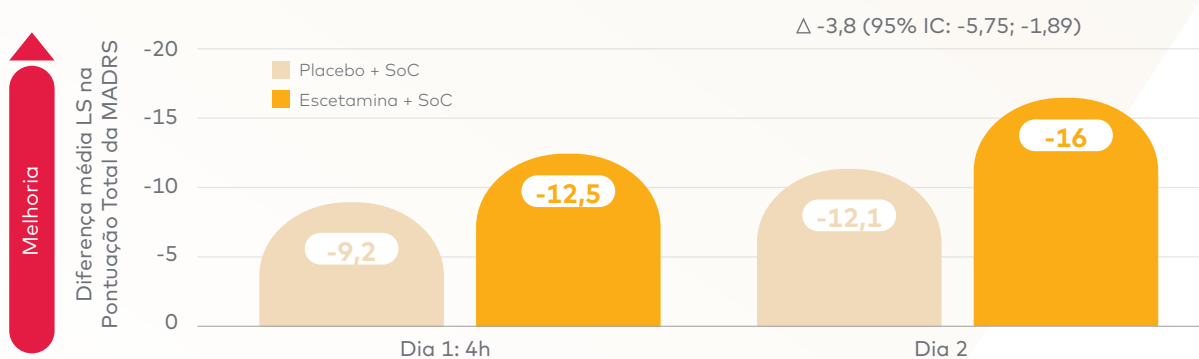
Abreviaturas: AD, Antidepressivo; SoC, *Standard of Care*; CGI-SS-R, *Clinical Global Impression-Severity of Suicidality-Revised*.

TABELA 28. Características clínico-demográficas dos doentes na *baseline*: análise agregada dos estudos ASPIRE I e ASPIRE II. Adaptado de Canuso CM, et al. 2019.

d Resultados de Eficácia

Eficácia antidepressiva e rapidez de ação (4 horas após a primeira dose)

Na análise agregada do ASPIRE I e ASPIRE II, a escetamina demonstrou **um início de ação rápido na redução dos sintomas depressivos 4 horas após a primeira dose** vs. placebo + SoC (-12,5 vs. -9,2) (Figura 23). Após a redução às 4 horas, **continuou a observar-se uma melhoria na pontuação total da MADRS** ao longo do período de tratamento.



Abreviaturas: IC, Intervalo de Confiança; LS, *Least Square*; MADRS, *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; SoC, *Standard of Care*.

FIGURA 23. Alteração da pontuação total da MADRS desde a *baseline* até às 4 e 24h após a primeira dose: análise agregada dos ensaios ASPIRE I e ASPIRE II

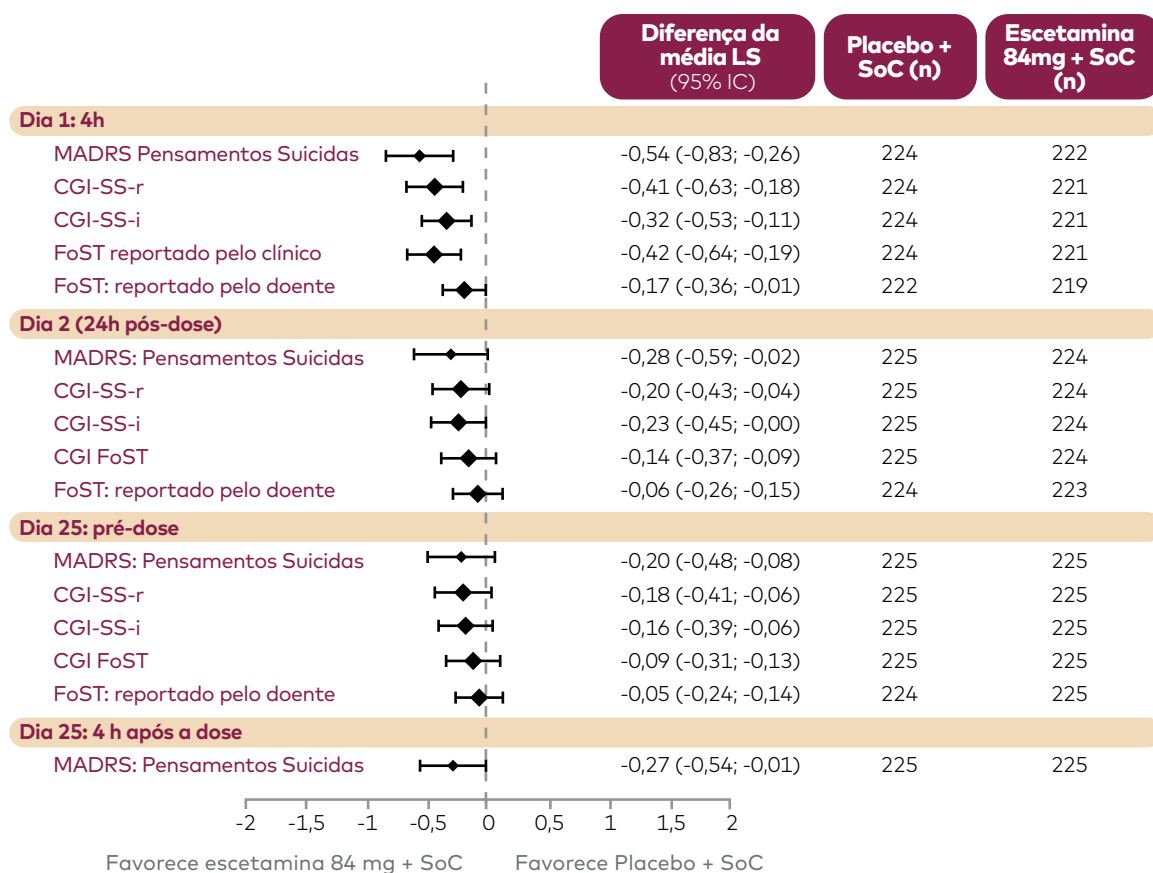
Adaptado de Canuso CM, et al. 2019.



Ideação suicida

Os resultados de eficácia 4 horas após a primeira dose demonstram que a **escetamina reduziu os pensamentos suicidas e respetiva gravidade**, com uma diferença da média LS para a escala MADRS relativa aos pensamentos suicidas de -0,54 entre o grupo de escetamina + SoC e o de placebo + SoC (Figura 24).

A partir das 24 horas após a primeira dose, embora tenham sido observadas melhorias a nível da CGI-SS-R em ambos os braços de tratamento, as diferenças estimadas entre tratamentos não foram significativas (Canuso CM, et al. 2019).



Abreviaturas: CGI-SR-I: Clinical Global Impression-Imminent Suicide Risk; CGI-SS-R: Clinical Global Impression-Severity of Suicidality-Revised; FoST: Frequency of Suicidal Thinking; LOCF: Última observação efetuada; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SoC, Standard of Care.

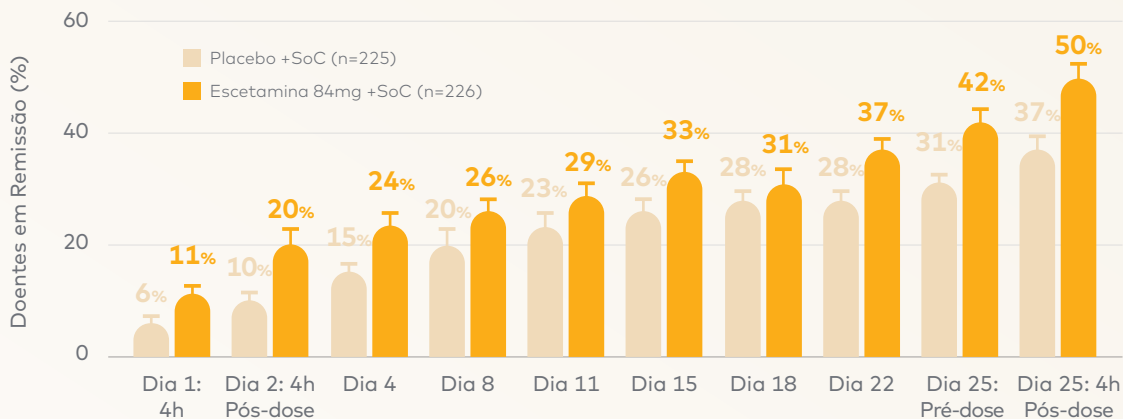
FIGURA 24. Diferenças na alteração desde a *baseline* do CGI-SS-R e outros índices relacionados com a suicidalidade às 4 e 24h após a primeira dose e ao dia 25: análise agregada dos ensaios ASPIRE I e ASPIRE II

Adaptado de Canuso CM, et al. 2019.

Resolução da situação que desencadeou o carácter urgente da perturbação depressiva

Considerou-se que os doentes se encontravam em remissão quando apresentassem uma pontuação total da MADRS ≤ 12 em qualquer instante.

Na análise agregada dos ensaios (Figura 25), observou-se uma **maior proporção de doentes no braço de escetamina + SoC em remissão ao longo de 25 dias** comparativamente ao braço de placebo + SoC. 4 horas após a dose no dia 25, no braço de escetamina + SoC, 50% dos doentes encontravam-se em remissão (Canuso CM, et al. 2019).



Abreviaturas: SoC: Standard of Care.

FIGURA 25. Remissão durante a fase de tratamento: análise agregada do estudo ASPIRE I e ASPIRE II

Adaptado de Canuso CM, et al. 2019.



e Resultados de Segurança

Nos estudos ASPIRE I e ASPIRE II, a análise de segurança incluiu 113 e 114 doentes, respetivamente, tratados com escetamina + SoC e 112 e 113 doentes, respetivamente, tratados com placebo + SoC durante 25 dias. Os AAs foram avaliados quer na fase de tratamento, quer na fase de *follow-up* (Fu 2020; Ionescu, 2021).

Durante a fase de tratamento, verificou-se, na análise agregada dos dois ensaios, que 89,9% dos doentes do braço escetamina + SoC e 68,9% dos doentes do braço placebo + SoC experienciaram ≥ 1 AA relacionado com o tratamento. Os AAs relacionados com o tratamento mais frequentemente ($\geq 20\%$) observados no grupo escetamina + SoC vs. placebo + SoC foram:

- Tonturas (38,3 vs. 13,8%);
- Dissociação (33,9 vs. 5,8%);
- Náuseas (26,9 vs. 13,8%);
- Sonolência (20,7 vs. 10,2%);
- Cefaleias (20,3 vs. 20,4%);

Relativamente aos AAs mais frequentes reportados durante a fase de *follow-up* do ensaio ASPIRE I, verificou-se que a depressão foi o AA mais frequente no braço da escetamina + SoC vs. placebo + SoC (10,9 vs. 3,3%), e que os AAs mais frequentes no braço de placebo + SoC vs. escetamina + SoC foram ansiedade (9,9 vs. 3,0%), cefaleias (7,7 vs. 5,9%) e ideação suicida (5,5 vs. 5,0%).

No que diz respeito à fase de *follow-up* do ensaio ASPIRE II, observaram-se 89 doentes no braço da escetamina + SoC face a 94 no braço de placebo + SoC. O AA mais frequentemente reportados no braço da escetamina + SoC vs. placebo + SoC foram insónia (9 vs. 7,4%, respetivamente) e ansiedade (9 vs. 9,6%). Os AAs mais frequentes no braço de placebo + SoC face a escetamina + SoC foram cefaleias (10,6 vs. 7,9%), ansiedade (9,6 vs. 9%), ideação suicida (7,4 vs. 5,6%) e diarreia (5,3 vs. 3,4%).

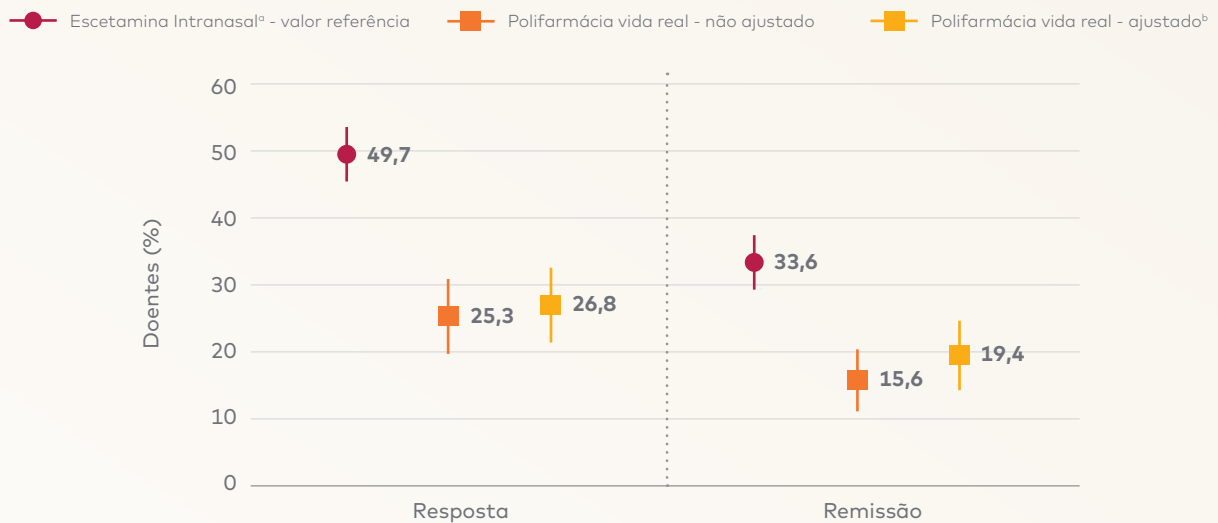
Na análise do estudo ASPIRE I, concluiu-se que, de entre os eventos adversos relacionados com o tratamento, 5 (4,4%) no braço da escetamina + SoC e 5 (4,5%) no braço de placebo + SoC foram considerados graves. Em relação ao estudo ASPIRE II, concluiu-se que, de entre os eventos adversos relacionados com o tratamento, 9 (7,9%) no braço da escetamina + SoC e 3 (2,7%) no braço de placebo + SoC foram considerados graves.

Durante os ensaios ASPIRE I e ASPIRE II, 10 (5 do braço da escetamina + SoC e 5 do braço de placebo + SoC) e 12 doentes (9 do braço da escetamina + SoC e 3 do braço de placebo + SoC), respetivamente, descontinuaram o tratamento devido a AAs (Fu 2020; Ionescu, 2021).

4.8 ESTUDO ICEBERG

a) Objetivo do estudo

Atualmente, os dados comparativos de SPRAVATO vs. outras abordagens de tratamento para DRT utilizadas na vida real, são limitados. Nesse sentido, foi desenvolvido, o estudo **ICEBERG, que fornece dados comparativos de eficácia de SPRAVATO vs. diferentes tratamentos farmacológicos utilizados no contexto de vida real para tratamento da DRT** (através de uma comparação indireta utilizando os ensaios clínicos de SPRAVATO e o estudo de caracterização da população com DRT, *The European Observational TRD Cohort*) (Heerlein, K, et al. 2021).



(a) Em associação com um IRSN ou ISRS.

(b) Dados de polifarmácia de vida real ajustados usando o método de ajuste de covariável cumulativa ATT. As barras de erro representam os ICs superiores e inferiores.

Abreviaturas: ATT: efeito médio do tratamento para os tratados; ESC: Escetamina; IC: intervalo de confiança; IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; RWE: Real World Evidence.

FIGURA 26. Probabilidade de resposta e remissão aos 6 meses (ESC vs. RWE potenciação e combinação)

Adaptado de Oliveira-Maia, et al. 2022

b) Conclusões

Principais conclusões do estudo ICEBERG:

- **SPRAVATO foi a opção farmacológica mais efetiva quando comparada com outras estratégias farmacológicas** (combinações antidepressivos e potenciação) (análise aos 6 meses);
- **SPRAVATO apresentou uma probabilidade de resposta e remissão dos sintomas depressivos superior** e com significado estatístico, sendo 1,85x e 1,73x superior, respetivamente, aos 6 meses (dados após ponderação ATT);
- **A probabilidade de resposta e remissão é ainda maior se compararmos com todos os tratamentos para DRT** e não só as estratégias de combinação e potenciação.

O estudo ICEBERG, reforça a eficácia superior de SPRAVATO no tratamento de doentes com DRT (vs. outras abordagens de tratamento potenciação e combinação) (Oliveira-Maia, et al. 2022).





5

5

CAPÍTULO 5

RECOMENDAÇÕES DA ASSOCIAÇÃO MUNDIAL DE PSIQUIATRIA (WPA)

5. Recomendações WPA

Segundo as **recomendações da WPA**, elaboradas por diversos psiquiatras com reconhecimento internacional pelo seu conhecimento e experiência no tratamento da DRT, SPRAVATO® (escetamina) em combinação com terapêutica antidepressiva é considerada a **estratégia farmacológica mais rigorosamente avaliada no tratamento de doentes adultos com DRT a curto e a longo prazo, do ponto de vista de eficácia e segurança** e destaca (McIntyre RS, et al. 2023):

- Eficácia no tratamento a curto e longo prazo;
- Rapidez de ação na redução dos sintomas depressivos;
- Superioridade vs. Antipsicóticos de Segunda Geração (quetiapina).



Opção	Racional	Limitações
Prolongar o tratamento com antidepressivos	Atraso no tempo de resposta em subpopulações com DRT	Base de evidência modesta que apoia esta estratégia terapêutica É improvável que seja aceitável para a maioria dos doentes que vivem com DRT. Estratégias alternativas para DRT melhor estabelecidas (por exemplo, ECT, escetamina).
Mudança de antidepressivos	Antidepressivos com mecanismos de ação diferentes de classes diferentes podem proporcionar melhores resultados no tratamento da DRT em alguns casos. Especialmente apropriado quando a classe de antidepressivos índice não é bem tolerada.	Base de evidência modesta que apoia a estratégia. O novo tratamento antidepressivo iniciado exigirá pelo menos 4 semanas antes que o resultado possa ser avaliado.
Combinação com antidepressivos	Pode ter como alvo sintomas que não respondem à abordagem antidepressiva (por exemplo, fadiga, comprometimento cognitivo, problemas de sono). Pode melhorar a tolerabilidade para acontecimentos adversos emergentes (por exemplo, bupropiom para disfunção sexual induzida por antidepressivos).	Base de evidência limitada na DRT. Potencial para interações medicamentosas. Diminuição da adesão às estratégias de polifarmácia. Maior custo do tratamento.
Cetamina	Eficácia aguda estabelecida na DRT. Efeitos benéficos no suicídio. Início rápido de melhoria sintomática.	Dados insuficientes de eficácia, tolerabilidade e segurança a longo prazo. Acesso ao tratamento limitado em muitas jurisdições. Profissionais de saúde especializados necessários para uma administração correta. Perfil de segurança de longo prazo na DRT não estabelecido (por exemplo: potencial de abuso, <i>gateway activity</i>).
Escetamina	Eficácia aguda e de manutenção estabelecida na DRT Efeitos benéficos no suicídio. Início rápido de melhoria sintomática. Superioridade face aos antipsicóticos de segunda geração (quetiapina) no tratamento agudo e de manutenção da DRT.	Acesso ao tratamento limitado em muitas jurisdições. Custo de aquisição. Recomendação para co-prescrever em combinação com antidepressivo subjacente na DRT.
Antipsicóticos de Segunda Geração	Tratamentos escaláveis e acessíveis. Evidência estabelecida para a combinação olanzapina-fluoxetina.	Com exceção da combinação olanzapina-fluoxetina, estudo em respondedores parciais em vez de DRT. Preocupações com a tolerabilidade a curto e longo prazo.

Abreviaturas: TRD: Treatment-Resistant Depression.

TABELA 29. Opções de tratamento para a DRT.

Adaptado de McIntyre, Roger S, et al. 2023



6

CAPÍTULO 6

DOCUMENTAÇÃO REGULAMENTAR E RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA



6. Documentação Regulamentar e Relatório de Avaliação Prévia

CHNM/CÓDIGO ATC

- CHNM: Spravato 28 mg Solução para Pulverização Nasal – 10131635;
- Código ATC: N06AX27 – Outros antidepressivos.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM)



<https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Portugal/SMPC/PT-PL-0151.pdf>

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA



<https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Spravato+%28escetamina%292/aa2ca597-0cd6-360b-98b9-a7bf3ed539ba>



7

CAPÍTULO 7

INFORMAÇÃO DE PREÇO E VALOR ECONÓMICO



7. INFORMAÇÃO DE PREÇO E VALOR ECONÓMICO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA

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.

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

No âmbito do processo de avaliação prévia, a comissão de avaliação concluiu que Spravato® (escetamina) + ISRN/ISRS foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável comparativamente a quetiapina + ISRN/ISRS.

AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Na avaliação económica, através de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade, ficou demonstrado o custo-efetividade de SPRAVATO® (escetamina) + ISRN/ISRS vs. quetiapina + ISRN/ISRS.

PREÇO

Número de registo

5788518

Forma Farmacêutica

Solução para
pulverização nasal

Dosagem

28 mg

Unidades

1

PVH s/IVA

180,77€

O acesso ao benefício económico decorrente da utilização de escetamina resulta da diferença entre o preço confidencial, estabelecido pelo contrato celebrado entre a Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. e o INFARMED I.P. O valor apurado será devolvido trimestralmente aos hospitais através da emissão de notas de crédito.





8

CAPÍTULO 8

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

- Agência Europeia do Medicamento (EMA). Guidelines on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. 2013.
- Agência Europeia do Medicamento (EMA). Spravato: EPAR - Public assessment report 2019. Procedure No. EMEA/H/C/004535/0000. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spravato-epar-public-assessment-report_en.pdf. Consultado em 05/2025.
- Agência Europeia do Medicamento (EMA). Spravato: EPAR - Assessment report - Variation 2020. Procedure No. EMEA/H/C/004535/II/0001/G. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spravato-h-c-4535-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Consultado em 05/2025.
- Agência Europeia do Medicamento (EMA). Development challenges for medicines for central nervous system disorders. 2016. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/development-challenges-medicines-central-nervous-system-disorders>. Consultado em Maio 2025.
- Akerblad AC, *et al.* Response, remission and relapse in relation to adherence in primary care treatment of depression: a 2-year outcome study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(2):117-124.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 2013.
- American Society of Anesthesiologists. Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia. Disponível em: <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedation-analgesia>. Consultado em 05/2025.
- Ashton AK, *et al.* Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: Results of a patient survey. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2005;66(2):96-106.
- Athira KV, *et al.* An Overview of the Heterogeneity of Major Depressive Disorder: Current Knowledge and Future Prospective. *Curr Neuropharmacol.* 2019;18(3):168-187.
- Belmaker RH, Agam G. Mechanisms of Disease Major Depressive Disorder. *N Engl J Med.* 2008;358:55-68.
- Bergfeld IO, *et al.* Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord.* 2018;235:362-367.
- Borges M, *et al.* Cost and burden of non-small cell lung cancer in Portugal. *Value Health.* 2014;17(7):A626.
- Bremner JD, *et al.* Measurement of Dissociative States With the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress.* 1998;11:125-136.
- Burt VK. Plotting the course to remission: the search for better outcomes in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 Suppl 12:20-25.
- Canuso CM, *et al.* Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Adult Patients with Major Depressive Disorder at Imminent Risk for Suicide: Results from the Phase 3 Program. Apresentado no 58th Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology; 2019 Dez 08-11; Orlando, FL.

- Canuso CM, *et al.* Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2018;175.
- Case BG, *et al.* Declining use of electroconvulsive therapy in United States general hospitals. *Biol Psychiatry*. 2013;73(2):119-126.
- Chiriță AL, *et al.* Current understanding of the neurobiology of major depressive disorder. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(2 Suppl):651–658.
- Cleare A, *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(5):459–525.
- Daly EJ, *et al.* Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019.
- Daly E, *et al.* A Randomized Withdrawal, Double-blind, Multicenter Study of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Treatment-resistant Depression. Poster W68. Apresentado no 2018 Annual Meeting of the American Society of Clinical Pharmacology; 2018; Miami, Florida, USA.
- Direção-Geral da Saúde. Norma da Direção-Geral da Saúde: Terapêutica Farmacológica da Depressão Major e da Sua Recorrência no Adulto (034/2012). 2012.
- Direção-Geral da Saúde. Depressão e outras perturbações mentais comuns. Enquadramento Global e Nacional e referência de recurso em casos emergentes. 2017.
- Doherty T, *et al.* Cardiac safety of esketamine nasal spray in treatment-resistant depression: results from the clinical development program. *CNS Drugs*. 2020. doi:10.1007/s40263-020-00699-4.
- Duman RS. Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2014;16(1):11-27. doi:10.31887/DCNS.2014.16.1/rduman. PMID: 24733968.
- Duman RS. Neurobiology of stress, depression, and rapid acting antidepressants: remodeling synaptic connections. *Depress Anxiety*. 2014;31(4):291-296.
- Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19:179.
- Fedgchin M, *et al.* Randomized, Double-Blind Study of Fixed-Dosed Intranasal Esketamine Plus Oral Antidepressant vs. Active Control in Treatment-Resistant Depression Poster 18. Apresentado no 9th Biennial Conference of the International Society for Affective Disorders (ISAD) and the Houston Mood Disorders Conference; 2018; Houston, Texas, USA.

- Food and Drug Administration (FDA). FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression [news release]. Março 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>. Consultado em: 05/2025.
- Fu DJ, *et al.* Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). 2020;81(3).
- Gelenberg AJ, *et al.* Practice Guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Third edition. Part A-II-6, American Psychiatric Association. 2010.
- Gouveia M, *et al.* Cost and burden of hypercholesterolemia in Portugal. *Value in Health*. 2014;17(7):A339.
- Gouveia M, *et al.* Current costs of heart failure in Portugal and expected increases due to population aging. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. 2020.
- Hasin DS, *et al.* Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018;75:336-346.
- Heerlein K, *et al.* Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment-resistant depression: Baseline patient characteristics. *J Affect Disord*. 2021;283:115–122. doi:10.1016/j.jad.2021.03.073.
- Herrmann N, *et al.* The Sunnybrook Stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome. *Stroke*. 1998;29(3):618-624.
- Hillhouse TM, *et al.* A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2016;23(1):1-21.
- Howland RH, *et al.* Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D). Part 2: Study outcomes. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2008;46(10):21-24.
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Relatório público de avaliação de financiamento público de Spravato® (esetamina) – Perturbação depressiva major resistente ao tratamento. Lisboa: INFARMED; 2025. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed>. Consultado em: 05/2025.
- Ionescu DF, *et al.* Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(1):22–31.
- Janssen Research & Development LLC. An open-label, long-term, safety and efficacy study of intranasal esketamine in treatment-resistant depression. *ClinicalTrials.gov*. NCT02497287. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02497287>. Consultado em: 05/2025.
- Kessler RC, *et al.* Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2015;24(3):210-226.
- Kubitz N, *et al.* Characterization of treatment-resistant depression episodes in a cohort of patients from a US commercial claims database. *PLoS One*. 2013;8(10):e76882.

- Lépine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2011;7(Suppl 1):3-7.
- Machado-Vieira R, *et al.* Rapid Onset of Antidepressant Action: A New Paradigm in the Research and Treatment of Major Depression. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(6):946–958.
- Maaranen P, *et al.* Factors associated with pathological dissociation in the general population. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39:387–394.
- McIntyre RS, *et al.* Safety and tolerability of esketamine nasal spray versus quetiapine extended release in patients with treatment-resistant depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2024;85:58-65.
- McIntyre RS, *et al.* Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023;22(3):394-412.
- Morgan CJ, *et al.* Ketamine Use, Cognition and Psychological Wellbeing: A Comparison of Frequent, Infrequent and Ex-Users With Polydrug and Non-Using Controls. *Addiction*. 2009;104:77–87.
- Moreira R. Quality of life in treatment-resistant depression patients 4 weeks after starting a new treatment, in Portugal – ResisToday Study. XVII Congresso Nacional de Psiquiatria; 2023 Nov 22-25; Algarve, Portugal.
- Moreira R, *et al.* Treatment-resistant depression patients' clinical responses at 4 and 20 weeks, in a clinical practice setting, in Portugal – ResisToday. Póster 27. Apresentado no IV Encontro das Secções da SPPSM; 2023 Mar 10-11; Lisboa, Portugal.
- Moreira R. Treatment-resistant depression patients' clinical responses at 4 and 20 weeks, in a clinical practice setting, in Portugal - ResisToday. P4067 ECNP2024.
- Morrens J, *et al.* Increased use of augmentation therapies illustrates problematic management of treatment resistant depression. ISPOR 2019. Novembro, Dinamarca.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: recognition and management (CG90). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>. Consultado em: 05/2025.
- Ochs-Ross R, *et al.* Poster W27. Apresentado no Annual Meeting of the American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP); 2018; Miami, Florida, USA.
- Oliveira-Maia AJ, *et al.* Indirect Adjusted Comparison of 6-Month Clinical Outcomes Between Esketamine Nasal Spray and Other Real-World Polypharmacy Treatment Strategies for Treatment-Resistant Depression: Results from the ICEBERG Study. *Front Psychiatry*. 2023;14:1250987.
- OMS. Depression and Other Common Mental Disorders - Global Health Estimates. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>. Consultado em: 05/2025.
- Otte C, *et al.* Major depressive disorder. *Nat Publ Gr*. 2016;2:1–21.
- Popova V, *et al.* Randomized, Double-Blind Study of Flexibly-Dosed Intranasal Esketamine Plus Oral antidepressant vs. Active Control in Treatment-Resistant Depression. Poster W30. Apresentado no Annual Meeting of the American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP); 2018; Miami, Florida, USA.

- Popova V, *et al.* Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2019;176:428–438 (Supplementary info).
- Puri BK, Treasaden IH. *Emergencies in Psychiatry*. Vol. 3, International Journal of Culture and Mental Health. 2008.
- Qaseem A, *et al.* Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;149(10):725–733.
- Reif A, *et al.* Esketamine nasal spray improves short- and long-term outcomes compared with quetiapine extended release in patients with treatment-resistant depression: First results from ESCAPE-TRD, a randomized, multi-centre phase IIIb clinical trial. Apresentado no DGPPN 2022; 2022 Nov 23–26; Berlim, Alemanha.
- Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Spravato® disponível em www.ema.europa.eu. Consultado em: 05/2025.
- Rush AJ, *et al.* STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs*. 2009;23(8):627-647.
- Rush AJ, *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(11):1905-1917.
- Salkic S, *et al.* Clinical presentation of hypertensive crises in emergency medical services. *Mater Sociomed*. 2014;26(1):12-6. doi:10.5455/msm.2014.26.12-16.
- Sansone RA, Sansone S. Antidepressant adherence: Are patients taking their medications? *Innov Clin Neurosci*. 2012;9(4-5):41-46.
- Shawyer F, *et al.* The DARE study of relapse prevention in depression: design for a phase 1/2 translational randomized controlled trial involving mindfulness-based cognitive therapy and supported self-monitoring. *BMC Psychiatry*. 2012;12(1):3.
- Souery D, *et al.* Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(7):1062-1070.
- Sousa R, Gouveia M, *et al.* Treatment-resistant depression and major depression with suicide risk—The cost of illness and burden of disease. *Frontiers*. 2022.
- Sousa RD, *et al.* Treatment-resistant depression and major depression with suicide risk - The cost of illness and burden of disease. *Front Public Health*. 2022;10:898491.
- Taylor D, *et al.* *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 13th ed. Chapter 3. Wiley Blackwell; 2018.
- Wajs E, *et al.* Long-Term Safety of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients with Treatment-Resistant Depression: Phase 3, Open-Label, Safety and Efficacy Study (SUSTAIN-2). Poster T67. Apresentado no 2018 Annual Meeting of the American Society of Clinical Pharmacology (ASCP); 2018; Miami, Florida, USA.
- Wajs E, *et al.* Long-term safety of esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: SUSTAIN-2 phase 3 study. Poster apresentado no: European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress; 2018; Barcelona, Espanha, Outubro 6-9.

- Williamson D, *et al.* Poster 236. Esketamine nasal spray tolerability trends during post-dose monitoring in patients with treatment-resistant depression. Apresentado no 2018 Psych Congress; 2018; Orlando, Florida, USA, 25-28 Outubro.
- Williamson D, *et al.* Poster. The International Society for CNS Clinical Trials and Methodology (ISCTM) 2019 Annual Scientific Meeting; 2019; Washington, D.C., USA; 20 Feb 2019.
- Williamson D, *et al.* Early tolerability predicts later tolerability after dosing of esketamine nasal spray for treatment-resistant depression. Poster apresentado no: American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP); 2019; Scottsdale, AZ, Maio 29-31.
- Wolfersdorf M, *et al.* Depression and suicidal behaviour: Psychopathological differences between suicidal and non-suicidal depressive patients. *Arch Suicide Res.* 1995;1(4):273-288. doi:10.1080/13811119508258988.
- Zaki N, *et al.* Long-term safety and maintenance of response with esketamine nasal spray in participants with treatment-resistant depression: interim results of the SUSTAIN-3 study. *Neuropsychopharmacology.* 2023;48(8):1225-1233.
- Zaninotto L, *et al.* Treatment resistance in severe unipolar depression: no association with psychotic or melancholic features. *Ann Clin Psychiatry.* 2013;25(2):97-106.



9

CAPÍTULO 9

CONTACTOS

9. CONTACTOS

Em caso de qualquer questão relacionada com pedidos de informação médica, por favor, contacte doc.info@its.jnj.com

Em caso de qualquer questão relacionada com farmacovigilância, reações ou acontecimentos adversos ou reclamações de qualidade de produto, por favor contacte **+351 21 436 8600** ou envie um email para farmacovigilancia_portugal@its.jnj.com

Janssen-Cilag Farmacêutica Lda.
Lagoas Park, Edifício 9, 2740-262 Porto Salvo, Portugal
Telefone: 214 368 600
Fax: 214 357 506

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Spravato® 28 mg solução para pulverização nasal. Composição qualitativa e quantitativa: Cada dispositivo para pulverização nasal contém cloridrato de escetamina, correspondente a 28 mg de escetamina. **Forma farmacêutica:** Solução para pulverização nasal. **Indicações terapêuticas:** Spravato®, em associação com um ISRS ou IRSN, é indicado para adultos com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento (PDMRT), que não responderam a pelo menos dois tratamentos diferentes com antidepressivos no episódio depressivo atual moderado a grave. Spravato®, coadministrado com um tratamento antidepressivo oral, é indicado como tratamento agudo de curta duração para a redução rápida de sintomas depressivos em doentes adultos com um episódio de Perturbação Depressiva Major moderado a grave, que de acordo com o parecer clínico constitui uma urgência psiquiátrica. **Posologia e modo de administração:** Este medicamento destina-se a ser autoadministrado pelo doente sob supervisão direta de um profissional de saúde. Uma sessão de tratamento consiste na administração nasal de Spravato® e um período de observação após administração. **Avaliação antes do tratamento:** A pressão arterial deve ser avaliada antes da primeira dose. Se a pressão arterial basal estiver elevada, os riscos de aumento a curto prazo na pressão arterial e o benefício do tratamento deve ser considerado. Doentes com perturbações cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis necessitam de precauções adicionais. Após administração, a pressão arterial deve ser reavaliada aos 40 minutos aproximadamente e subsequentemente sempre que for clinicamente necessário. Devido à possibilidade de sedação,

dissociação e pressão arterial elevada, os doentes devem ser monitorizados por um profissional de saúde até o doente ser considerado clinicamente estável, para deixar o ambiente clínico. **Posologia: Posologia recomendada em adultos < 65 anos com PDMRT: Fase de indução (semanas 1-4):** primeiro dia, uma dose: 56 mg e doses subsequentes: 56 mg ou 84 mg, duas vezes por semana. Recomenda-se manter a dose que o doente recebe no final da fase de indução na fase de manutenção. 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. **Posologia recomendada em adultos ≥ 65 anos com PDMRT: Fase de indução (semanas 1-4):** primeiro dia, uma dose: 28 mg e doses subsequentes: 28 mg, 56 mg ou 84 mg, duas vezes por semana. **Fase de manutenção:** Semanas 5-8: 28 mg, 56 mg ou 84 mg uma vez por semana; 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. **Tratamento agudo de curta duração em situações de urgência psiquiátrica devido a Perturbação Depressiva Major:** a dose recomendada em doentes adultos (<65 anos) é de 84 mg 2 vezes por semana, durante 4 semanas. A redução da dose para 56 mg deve ser feita com base na tolerabilidade. Após 4 semanas de tratamento com Spravato, o tratamento antidepressivo (AD) oral deve ser continuado, de acordo com o parecer clínico. Os doentes devem ser aconselhados a não comer nas duas horas anteriores à administração e a não beber líquidos durante os 30 minutos anteriores à administração. No dia da administração, os doentes que necessitam de um corticosteroide nasal ou um descongestionante nasal devem ser aconselhados a não administrar estes



medicamentos na hora anterior à administração. **Compromisso hepático:** a dose máxima de 84 mg deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado. A utilização em doentes com compromisso hepático grave não é recomendada. População pediátrica: a segurança e eficácia em doentes pediátricos com idade igual ou inferior a 17 anos não foram estabelecidas. **Modo de administração:** Via nasal. O dispositivo para pulverização nasal é um dispositivo de uso único que permite um total de 28 mg de escetamina em duas pulverizações (uma pulverização por narina). 1 dispositivo (para uma dose de 28 mg), 2 dispositivos (para uma dose de 56 mg) ou 3 dispositivos (para uma dose de 84 mg), com um descanso de 5 minutos entre a utilização de cada dispositivo. Não deve ser utilizado um dispositivo de substituição se: espirrar imediatamente após a administração ou se ocorrer administração na mesma narina. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; Doentes para os quais um aumento da pressão arterial ou da pressão intracraniana representa um risco grave: doentes com doença vascular aneurismática; doentes com história de hemorragia intracerebral e acontecimento cardiovascular recente (nas últimas 6 semanas) **Efeitos indesejáveis:** Muito frequentes: dissociação, tonturas, cefaleia, sonolência, disgeusia, hipoestesia, vertigens, náuseas, vômitos, pressão arterial aumentada. Frequentes: ansiedade, humor eufórico, estado confusional, desrealização, irritabilidade, alucinações incluindo alucinações visuais, agitação, ilusão, ataque de pânico, percepção do tempo alterada, parestesia, sedação, tremor, alteração da função mental, letargia, disartria, perturbação da atenção,

visão turva, acufenos, hiperacusia, taquicardia, hipertensão, desconforto nasal, irritação da garganta, dor orofaríngea, secura nasal incluindo crostas nasais, prurido nasal, hipoestesia oral, boca seca, hiperidrose, polaquiúria, disúria, urgência miccional, sentir-se estranho, sensação de embriaguez, astenia, choro, sentir alterações na temperatura corporal. **Pouco frequentes:** atraso psicomotor, sofrimento emocional, disforia, nistagmo, hiperatividade psicomotora, bradicardia, hipotensão, hipersecreção salivar, suores frios, perturbação da marcha. **Raros:** convulsão, depressão respiratória. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. **Para mais informações deverá contactar o Representante do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:** Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda., Lagoas Park, Edifício 9, 2740-262 Porto Salvo. Medicamento sujeito a receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Notificação de acontecimentos adversos ou outras situações de segurança especiais: farmacovigilancia_portugal@its.jnj.com ou 214368600. Notificação de reclamações de qualidade: qualidade_janssen@its.jnj.com ou 214368600. **Antes de prescrever consulte o RCM completo.** IECRCM de Spravato[®], Versão 7, revista em 12/2024.

