



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

A depresszív szindrómák kezelése Repetitív Transzkraniális Mágneses Stimulátorral (rTMS) technológia kérelmének értékelése (Regisztrációs szám: TÉF/01/22)

OGYÉI
Technológia-értékelő Főosztály

2022. március 3.



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levél cím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

Tartalomjegyzék

| | |
|--|----|
| Tartalomjegyzék..... | 2 |
| Rövidítések..... | 5 |
| 1 Vezetői összefoglaló | 6 |
| 1.1 A technológia iránti szükséglet bemutatása..... | 6 |
| 1.2 Komparátor eljárások | 7 |
| 1.3 Orvosszakmai bizonyítékok bemutatása és értékelése | 7 |
| 1.3.1 Diagnosztikai pontosság, hatásosság/eredményesség, biztonságosság..... | 7 |
| 1.3.2 Relatív hatásosság | 8 |
| 1.4 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok bemutatása és értékelése | 8 |
| 1.4.1 Az összehasonlításra kerülő eljárások költsége | 8 |
| 1.4.2 Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa, bemeneti adatai és eredménye..... | 8 |
| 1.4.3 Betegszám és költségvetési hatás nagysága | 9 |
| 1.5 Etikai, társadalmi és jogi szempontok | 10 |
| 1.6 Szervezeti szempontok | 10 |
| 1.7 Orvosszakmai limitációk | 11 |
| 1.8 Egészség-gazdaságtani limitációk | 11 |
| 1.9 Nemzetközi kitekintés | 11 |
| 1.10 Összegzés | 12 |
| 2 Az egészségügyi technológia és kérelmének alapadatai | 14 |
| 3 A kérelmezett technológia orvosszakmai értékelése..... | 16 |
| 3.1 A technológia iránti szükséglet bemutatása..... | 16 |
| 3.1.1 A terápiás terület és a kérelmezett technológia ellátásban betöltött szerepének bemutatása | 16 |
| 3.1.2 Az új technológia alkalmazását alátámasztó irányelvek | 19 |
| 3.2 A kérelmezett technológia ismertetése | 20 |
| 3.3 Komparátor eljárások ismertetése | 22 |



| | | |
|-------|--|----|
| 3.4 | A kérelmezett technológia biztonságossága, diagnosztikai pontossága, illetve hatásossága vagy eredményessége | 25 |
| 3.4.1 | Rendelkezésre álló orvosszakmai bizonyítékok bemutatása és értékelése | 25 |
| 3.4.2 | Relatív hatásosság és biztonságosság..... | 27 |
| 3.5 | Orvosszakmai limitációk ismertetése | 28 |
| 4 | Egészség-gazdaságtani elemzés értékelése | 29 |
| 4.1 | Az összehasonlításra kerülő eljárások költsége..... | 29 |
| 4.2 | Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa, bemeneti adatai és eredményei..... | 29 |
| 4.3 | Az új technológiával kezelhető betegek száma | 32 |
| 4.4 | Becsült költségvetési hatás | 32 |
| 4.5 | Egészség-gazdaságtani limitációk ismertetése | 34 |
| 5 | Nemzetközi technológia értékelések..... | 35 |
| 6 | A 28/2010. EüM rendelet szerinti szempontrendszer | 36 |
| 6.1 | Egészségügyi prioritások..... | 36 |
| 6.1.1 | Népegészségügyi programok | 36 |
| 6.1.2 | Szakpolitikai prioritások | 36 |
| 6.1.3 | Aggregált egészségnyereség..... | 37 |
| 6.2 | A kórkép súlyossága..... | 37 |
| 6.3 | Esélyegyenlőség | 37 |
| 6.3.1 | Érintett betegpopuláció nagysága..... | 37 |
| 6.3.2 | Elérhetőség, hozzáférhetőség | 37 |
| 6.4 | Költséghatékonyság..... | 37 |
| 6.4.1 | ICER értéke | 37 |
| 6.4.2 | Egy betegre jutó egészségnyereség | 37 |
| 6.5 | Aggregált költségvetési hatás | 37 |
| 6.6 | Hazai és nemzetközi szakmai megítélés..... | 38 |
| 6.6.1 | Az Egészségügyi Szakmai Kollégium véleménye | 38 |
| 6.6.2 | Nemzetközi alkalmazás..... | 38 |



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

| | | |
|-------|--|----|
| 6.6.3 | Az eljáráshoz kapcsolódó tudományos bizonyítékok besorolása..... | 38 |
| | Mellékletek..... | 39 |
| 7 | Hivatkozások..... | 43 |

Rövidítések

| | |
|-------------|--|
| APA | American Psychiatric Association |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CANMAT | Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments |
| DLPFC | Dorsolateral prefrontal cortex |
| DSM-5 | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition |
| ECT | Electroconvulsive Therapy |
| EUnetHTA | European Network for Health Technology Assessment |
| FDA | Food and Drug Administration |
| HAS | Haute Autorité de santé |
| ICER-REVIEW | Institute for Clinical and Economic Review |
| IQWiG | Institute for Quality and Efficiency in Health Care |
| MDD | Major Depressive Disorder |
| MADRS | Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NMDA | N-methyl-D-aspartate |
| OENO | Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása |
| PICO | Population, Intervention, Comparison, Outcome |
| QALY | Quality-Adjusted Life Years |
| RAZCP | Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists |
| rTMS | repetitive Transcranial Magnetic Stimulation |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| SNRI | Serotonin-norepinephrine Reuptake Inhibitor |
| SSRI | Selective Serotonin Reuptake Inhibitor |
| TRD | Treatment-resistant Depression |
| VA/DoD | The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense |
| WFSBP | World Federation of Societies of Biological Psychiatry |
| WHO | World Health Organization |

1 Vezetői összefoglaló

Az egészségügyi technológiák, diagnosztikai eszközök technológiai értékelésének elkészítését az European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) publikus módszertani ajánlásai támogatják. Az EUnetHTA sablonját¹ is figyelembe véve az alábbi szempontok mentén foglaljuk össze az értékelés eredményeit.

Az eszközt igénylő új eljárás előzetes befogadási kérelem a repetitív Transzkraniális Mágneses Stimulációs (rTMS) eszközzel végzett gyógyító beavatkozás befogadására irányul. A Kérelmező az rTMS kezelés elvégzésére rendelkezésre álló készülékek közül a Pécsi Tudományegyetemen elérhető Nexstim készüléket és a Semmelweis Egyetemen alkalmazott Magstim készüléket mutatta be.

Az rTMS eljárással az agy különböző területeinek, különböző módokon és technikákkal történő stimulációja kedvezően befolyásolja a mentális zavarok, elsősorban a major depresszív zavarban (MDZ) szenvedő páciensek tüneteit.

Az rTMS kezelés járó és fekvőbeteg-szakellátás keretében egyaránt végezhető (HBCs).

1.1 A technológia iránti szükséglet bemutatása

A megjelölt indikációban (terápiarezisztens depresszió, TRD) elérhető alternatíva:

- elektrokonvulzív kezelés (ECT)
- rTMS kezelés (monoterápia vagy AD kombinációban) és egyéb stimulációs terápiák
- terápia-rezisztens major depressziós epizód kezelésére gyógyszeres kezelési lehetőség:
 - a korábban alkalmazott terápia kiegészítése egy másik hatóanyaggal (pl. második generációs pszichotróp szerek, lítium, egy másik hatásmechanizmusú antidepresszáns, thyroid hormon stb.) vagy pszichoterápiával
 - a korábban alkalmazott hatóanyag lecserélése egy eltérő hatásmechanizmusú antidepresszánssal
 - ketamin/eszketamin

A kérelmezett indikációban jelenleg az elektrokonvulzív kezelés, és az EÜ90 7/a3 indikációs ponton (A legalább két különböző hatóanyagú gyógyszerre dokumentáltan nem reagáló, vagy ezeket a szereket nem toleráló hangulatzavarban, neurotikus stresszhez társuló és szomatiform rendellenesség, bulimia nervosa kezelése) az agomelatin, duloxetin, reboxetin és vortioxetin hatóanyagok támogatottak. A második generációs antipszichotikumok közül az alábbi hatóanyagok érhetőek el támogatással a megjelölt indikációs pontokon (schizophrenia 10/a2; mania 10/b3 és 4):

- aripiprazol EÜ100 10/a2. EÜ100 10/b4.
- kariprazin EÜ100 10/a2.
- klozapin EÜ100 10/a2.
- olanzapin EÜ100 10/a2. EÜ100 10/b4.
- paliperidon EÜ100 10/a2.
- kvetiapin EÜ100 10/a2. EÜ100 10/b3.
- riszperidon EÜ100 10/a2. EÜ100 10/b3.

1.2 Komparátor eljárások

A Kérelmező elemzésében az rTMS kezelés komparátoraként a hazai pszichiátriai gyakorlatnak megfelelően a gyógyszeres terápiát (újabb antidepresszív hatóanyag önmagában, másodikként, *illetve antipszichotikummal kombinálva*) és az elektrokonvulzív kezelést (ECT) (OENO 86300) jelölte meg.

A Kérelmező által megjelölt egészségügyi technológia esetében a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével a komparátorválasztás megfelelőnek tekinthető.

1.3 Orvosszakmai bizonyítékok bemutatása és értékelése

1.3.1 Diagnosztikai pontosság, hatásosság/eredményesség, biztonságosság

Az rTMS eljárás nem minősül diagnosztikai eszköznek, így a diagnosztikai pontosság szempontja nem releváns.

Az eljárás számos vizsgálat alapján klinikailag jelentős hozzáadott értékkel bír. A klinikai vizsgálatok metaanalízisei alapján az előzetesen legalább egy adekvát módon alkalmazott antidepresszáns hatóanyagra rezisztens unipoláris depresszióban szenvedő betegek esetében a placebo terápiával (*sham treatment*) szemben szuperiornak tekinthető, ugyanakkor remisszióba került betegek aránya egyes vizsgálatok esetében nem mutat robosztus különbséget. A vizsgálatok jelentős részében a korábban hatástalannak bizonyult antidepresszáns terápia mellett alkalmazzák az rTMS kezelést, a betegek többsége a kontroll karon is aktív terápiában részesült. Az rTMS különböző protokollok szerinti alkalmazását a placebo kezeléssel összehasonlító metaanalízis alapján a protokollok legtöbbje a válaszadási arányban hatásosabbnak bizonyult.

Az áttekintett metaanalízisekben egyaránt hatásosabbnak bizonyult a placebo/sham kezeléssel szemben a terápiarezisztens depresszió akut terápiájában, ugyanakkor a fenntartó kezelésben ezt az előnyt nem tartotta meg.

1.3.2 Relatív hatásosság

Az rTMS eljárás hatásosságát számtalan vizsgálatban értékelték. Az ECT-val összehasonlító vizsgálatokból készített metaanalízisek egységesen az ECT kezelést találták hatásosabbnak a depresszió kezelésében. A STAR*D vizsgálatban a terápiarezisztens betegek kezelésre alkalmazott antidepresszáns hatóanyagok hatásossági eredményeit az rTMS kezelés során elért eredményekkel összevető metaanalízis nem talált jelentős különbséget. Ugyanakkor kevés adat áll rendelkezésre direkt összevetésből.

1.4 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok bemutatása és értékelése

1.4.1 Az összehasonlításra kerülő eljárások költsége

Az rTMS eljárás költségének kiszámítása során a Kérelmező figyelembe vette, hogy előreláthatólag hány akut és fenntartó rTMS kezelés várható egy évben. Majd figyelembe véve az rTMS készülékek várható árát (6 különböző gyártótól kapott árajánlat átlaga alapján), a készülék működtetési költségeit, az amortizáció költségeit, valamint a gép üzemeltetését ellátó egészségügyi dolgozók bérköltségeit, megállapítják, hogy egy hónapra lebontva egy beteg esetében mekkora költséggel jár az egészségügyi ellátó rendszernek. Ezen számítások szerint egy rTMS akut terápia egy betegre eső várható költsége 237 738 Ft, míg a fenntartó kezelés egy beteghónapra jutó várható költsége 20 364 Ft. Fontos kiemelni, hogy a bemutatott egészség-gazdaságtani elemzés feltételezi, hogy minden rTMS kezelésben részesülő beteg esetében az akut kezelés költsége felmerül, míg a fenntartó kezelés csak azon betegek esetében várható, ahol a kezelő orvos a részleges vagy teljes remisszió ideje alatt a fenntartó kezelést szükségesnek ítéli.

A komparátor eljárás az elképzelhető gyógyszeres és ECT kezelések súlyozott átlaga. Ezt a Kérelmező szintén a hazai klinikák/kórházak által kitöltött kérdőívek segítségével, valamint a NEAK-tól a hazai centrumok betegforgalmára vonatkozó adatok alapján súlyozza be. Az ETC kezelés költségeinek kiszámításához a Kérelmező figyelembe veszi a két releváns HBCS kód (822A és 822B) súlyszámának előfordulás szerint súlyozott átlagát, az egy betegre jutó bértámogatás összegét, valamint magának az ETC terápiának a költségeit. A gyógyszeres kezelés költségeinek kiszámításánál a Kérelmező három lehetséges terápiás rezsim súlyozott átlagköltségeit vizsgálja, ezek az antidepresszáns terápia, az antidepresszáns+ antidepresszáns kombináció és az antidepresszáns+antipszichotikum kombinációs terápia.

A költségeket a 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat: Az egészség-gazdasági modellben felmerült eljárások várható költségei

| Eljárás neve | Bruttó költség |
|--------------|----------------|
|--------------|----------------|

| | |
|---|--------------------|
| Akut rTMS várható költsége | 237 738 Ft |
| Fenntartó rTMS várható havi költsége | 20 364 Ft/hó |
| 822A és 822B HBCs kódok súlyszámának súlyozott átlaga | 0,917474 |
| Ft/HBCs súlyszám | 198 000 Ft |
| 1 súlyszámra jutó bértámogatás | 173 002 Ft |
| Kórházi kezelés költsége | 136 154 Ft |
| ECT kezelés költsége | 340 385 Ft/kezelés |
| Gyógyszeres kezelés várható havi költsége | 4 865 Ft/hó |

Forrás: TEF saját szerkesztés

1.4.2 Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa, bemeneti adatai és eredménye

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy Markov szimulációs modellre alapuló, teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az rTMS eljárás alapesetben a jelenlegi Standard Eljárással (továbbiakban SE), kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy újonnan kifejlesztett egészség-gazdaságtani modell. Az elemzés 2 hónap hosszúságú ciklusokban 1 év időtávon számszerűsíti a várható egészség-nyereséget és költségeket, valamint a bemutatott eredmények a szimuláció 100 000 futtatásának összesítéséből származnak.

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak inputjai egy a Kérelmező által végzett meta-analízisből származnak az rTMS esetén, illetve a STAR*D vizsgálat eredményeiből a standard eljárás esetén.

Az elemzésben felhasznált hasznossági adatok a Janicak (2013)² cikkből származtak, ugyanis a Kérelmező részletesen bemutatott irodalomkutatása alapján, egyedül e tanulmány egészségi állapotai feleltethetők meg a bemutatott modell állapotaival.

Az elemzésben felhasznált egységköltségek és erőforrás-felhasználási mintázatok adatai szakértői véleményekből, a Pécsi Tudományegyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika belső adatbázisaiból, valamint finanszírozói adatbázisokból származtak.

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az rTMS eljárás esetében többlet-egészségnyereséget (0,05 QALY) és magasabb várható költségeket (287 625 Ft) számszerűsít a standard eljárás komparátorral szemben az alapesetben bemutatott egy éves időtávon, így az eljárás alapesetben számított ICER értéke (5 373 460 Ft/QALY) alacsonyabb, mint az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséről szóló irányelvben szereplő, az itt bemutatott 0,08 TEM értékű esetekre vonatkozó küszöbérték.

Az rTMS eljárás által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az, hogy a betegek nagyobb hányada kerül részleges remisszióba; a várható többlet-költségek forrása pedig az rTMS kezelés költségei.

1.4.3 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

A Kérelmező a betegszám becslését epidemiológiai adatok végezte el, mely alapján a teljes kezelt betegszám az rTMS eljárás esetében az 1., 2. és 3. év végére 618, 1 452 és 2 394 főre tehető, ha az akut és fenntartó terápiás betegeket egybe számoljuk.

A Kérelmező által várt, listaáron számított, az rTMS eljárás összegzett bruttó költségvetési hatása 66,7 millió Ft, 138,9 millió Ft és 213,9 millió Ft a befogadó döntést követő 1., 2. és 3. évben. A standard eljárás komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás 35,5 millió Ft, 76,5 millió Ft, majd 120,2 millió Ft.

1.5 Etikai, társadalmi és jogi szempontok

A Kérelmező a kérelemben a technológia befogadását támogató egyéb szempontok között bemutatta a major depresszió társadalomra gyakorolt hatását. A depresszió minél korábbi felismerése és kezelése fontos népegészségügyi feladat, mivel a kezeletlen depressziós betegek körében magas az öngyilkossági mortalitás, valamint a betegség miatt jelentős a munkából való kiesés. A depresszió kezelésének költségei messze alul múlják a kezeletlen depresszió miatt keletkező társadalmi károkat. Minden olyan egészségügyi technológia, ami hozzájárul a depressziós betegek minél előbbi remisszióba kerüléséhez, valamint minél további remisszióban maradásához, nagyban csökkenti mind a depressziós beteg, mind pedig a társadalom terheit.

A Kérelmező további etikai vagy jogi szempontokat nem jelölt meg.

1.6 Szervezeti szempontok

Az új technológia/eljárás javasolt ellátási formája a fekvőbeteg-szakellátás és járóbeteg-szakellátás. A kezelés kúraszerű, általában 20-30 kezelés szükséges, hétköznaponta 4-6 héten keresztül. A kezelés gyakran fekvőbeteg-szakellátás keretében kezdődik, majd 2-3 hét után a páciens emittálható az osztályról és járóbeteg-szakellátás keretében folytatható, illetve befejezhető a kúra.

Az új technológia/eljárás pszichiátriai fekvőbeteg-szakellátó és járóbeteg-szakellátó intézményekben alkalmazható. A kezelést pszichiáter szakorvos indikálja, a kezelést megfelelő speciális képzést követően szakasszisztens és/vagy technikus végzi.

1.7 Orvosszakmai limitációk

Az rTMS kezelés hatásos a terápiarezisztens depresszió kezelésében, de ennek mértékéről nem csak a Kérelmező által bemutatottakkal konzisztens eredmények érhetőek el.

A legtöbb vizsgálati eredmény az akut kezelésekkel kapcsolatban érhető el. A fenntartó kezelés hatásosságáról elérhető eredmények nem egyértelműek.

Az Orvostechnikai Főosztály által kiállított OGYÉI/4746-1/2022 ügyiratszámú dokumentáció alapján a Magstim Rapid2 eszköz és tartozékai használati útmutatójában szereplő alkalmazási indikációk és a kérelemben szereplő új orvosi eljárások során alkalmazni kívánt indikációkkal nem egyezik meg.

1.8 Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés alapesetben alátámasztja az rTMS terápia költséghatékonyságát, ugyanakkor a TÉF a **Error! Reference source not found.** fejezetben részletesen ismerteti a Kérelmező által is megvizsgált scenárió eredményeit. A rTMS gépek amortizációjának hatása az elemzés keretein belül jól számszerűsíthető, de nem jelentős limitáció a költséghatékonysági konklúzióra nézve.

Ezen kívül jelentős és számszerűsíthető limitáció, hogy a költségvetési-hatást jelentős bizonytalanság terheli és a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a Kérelmező is elképzelhetőnek tartja, hogy annak értéke az alapértelmezett közel háromszorosáig is emelkedhet.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a kérelemhez mellékelt TreeAge licenszkód érvénytelen volt, mely az egészség-gazdaságtani modell validációját lehetetlenné tette a Főosztály számára. A TÉF hiánypótlás keretében jelezte a problémát a Kérelmezőnek, ugyanakkor az érvényes licenszkód csak 2022.02.25-én érkezett meg a Főosztályra limitált lehetőségeket hagyva ezzel a modell validálására, alapos megismerésére. Mindezek okán a bemutatott költséghatékonysági eredmények megbízhatóságát bizonytalanság terheli.

1.9 Nemzetközi kitekintés

2. táblázat: A nemzetközi HTA irodák értékelései

| HTA iroda | Dátum | Vélemény |
|-----------|------------|--|
| NICE | 2015-12-16 | Pozitív javaslatot fogalmazott meg, amelyben összefoglalja, hogy a rövid távú hatásossági adatok elfogadhatóak, komoly biztonságossági aggály nem merült fel. A kezelés előtt a beteget tájékoztatni szükséges az egyéb kezelési lehetőségekről, |



| | | |
|-----------------|------------|--|
| | | illetve, hogy előfordulhat, hogy a terápia nem jár eredménnyel. Azon betegek további pontosítása, akik számára előnyt jelent a terápia, a fenntartókezelés és a hosszú távú hatásossági eredmények további megismerése szükséges. |
| SMC | 2022-02-21 | n.a. |
| CADTH | 2015-10-06 | A 2015-ben nem állt rendelkezésre a terápiával kapcsolatos irányelv, az áttekintett evidenciák alapján a placebo kezeléssel szemben inkonzisztens szuperioritást, a gyógyszeres terápiákkal azonos hatásosságot mutatott. Az ECT kezeléssel szemben többletkiáramlás várható. |
| | 2019-06-28 | 2019-ben a frissített értékelés konzisztens az előzetes véleménnyel. |
| HAS | 2020-10-08 | Az irányelvi ajánlásukban szereplő indikáció: közepesen súlyos és súlyos terápiareszisztens depresszióban történő alkalmazása gyógyszeres terápiát kiegészítve akut és fenntartó szakaszban egyaránt. |
| IQWiG | 2022-02-21 | n.a. |
| ICER-REVIEW | 2011-12-22 | 2011-ben publikálták a depresszió nem-gyógyszeres kezelési lehetőségeit összesítő értékelésüket. Hasonlóan a korábbi értékelésekhez szintén az inkonzisztens hatásossági eredményeket és az ECT-vel szembeni többletkiáramlást emelték ki. |
| NCPE | 2022-02-21 | n.a. |
| AIHTA (LBI-HTA) | 2017-07-17 | Az értékelésben az elérhető evidenciák alapján megállapították, hogy a placebo kezeléshez képest a hatásosabb, a biztonságossága nem különbözött. A hosszú távú adatok alapján a hatásosságbeli különbség nem marad fenn (alacsony szintű evidencia alapján). ECT-vel szemben nem bizonyult hatásosabbnak, de az összehasonlítást nehezítik az eltérő terminológiák, a biztonságosságban nem mutatkozott különbség. A TRD korai fázisában javasolják az alkalmazását, megelőzheti az invazív technológiákat. Újraértékelés javasolt nagyobb betegszámú vizsgálatok eredményei alapján. |

Forrás: TEF saját összeállítás

1.10 Összegzés

A kérelmezett repetitív Transzkranialis Mágneses Stimulációs (rTMS) eszközzel végzett gyógyító beavatkozás – beleértve a kérelemben szereplő Nexstim készülék és tartozékainak valamint a kívánt módosítást követően a Magstim Rapid2 eszköz és tartozékainak együttes alkalmazását tekintve a szükséges feltételekkel együtt – az E. Alap támogatásába történő befogadását az OGYÉI TEF az értékelés eredménye alapján alábbi feltételekkel javasolja:

- a befogadást követően hazai adatok rendszerezett gyűjtése javasolt prospektív elemzések készítéséhez, melyek megfelelő eredményességi adatokat tudnak szolgáltatni egy későbbi felülvizsgálathoz
- a hatásossággal kapcsolatos új eredményességi adatok keletkezése esetén a technológiaértékelés felülvizsgálatát javasoljuk

A rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján a technológia a terápiarezisztens depressziós betegek kezelésére alkalmazható terápiás lehetőségek palettáját bővíti, jelentős biztonságossági aggály felmerülése nélkül.

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján az rTMS eljárás alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség várható az standard eljárás komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján az rTMS eljárás a standard eljárás komparátorral szemben hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- Az amortizáció okozta költségek figyelmen kívül hagyása, amely miatt a kezelési költség a modellezett 1 éves időtávon alacsonyabb, mint a szisztémás alkalmazás során ténylegesen lenne.
- A költségvetési-hatás elemzését jelentős limitációk terhelik, melyek a betegszám számításával és az itt alkalmazott komparátorral kapcsolatosak
- Valamint a kérelemhez eredetileg mellékelte TreeAge licenszkód érvénytelen volt, mely az egészség-gazdaságtani modell validációját korlátozottan tette csak lehetővé a Főosztály számára.

2 Az egészségügyi technológia és kérelmének alapadatai

Az új technológia elnevezése: Repetitív Transzkraniális Mágneses Stimulátorral (rTMS) végzett kezelés

3. táblázat: Az új eszköz megnevezése

| Javasolt OENO eljárásra/eszközre | GMDN kód eszköz esetén | EAN kód eszköz esetén | Megnevezés |
|----------------------------------|------------------------|-----------------------|---|
| új kód | | | Repetitív Transzkraniális Mágneses Stimulátorral (rTMS) végzett kezelés |
| új kód | 56641 | | Nexstim NBT white head tracker |
| új kód | | | NBS main software |
| új kód | | | NBT main software |
| új kód | | | NexSpeech 2 main software |
| új kód | | | NexSpeech Analyzer software |
| új kód | | | Nexstim NBT 2 System |
| új kód | | | Nexstim NBT 5 System |
| új kód | | | NBS SW GER |
| új kód | | | NBT SW GER |
| új kód | | | Focal Coil |
| új kód | | | Cooled Coil |
| új kód | | | Nexstim NBS Orange head tracker |
| új kód | | | Nexstim NBS Black head tracker |
| új kód | | | Nexstim NBT white head |
| új kód | | | SNBT main software |
| új kód | 61160 | 05060229530448 | Magstim Rapid2 |

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés és dokumentáció alapján

4. táblázat: A kérelem összefoglaló adatai

| | |
|---|-------------------|
| A befogadási kérelem NEAK regisztrációs száma | AT011/468-9/2020 |
| A befogadási kérelem hivatkozási száma a Kérelmezőnél | PTEA 28541-1/2021 |
| A kritikai értékelés kérésének beérkezése az OGYÉI TéF-re | 2022. 02. 01. |

**OGYÉI**Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

| | | |
|--|-------------------------------------|---|
| Hiánypótlás beérkezéseinek dátuma (amennyiben volt) | | 2022. 02. 22. |
| A kritikai értékelés kiadásának dátuma | | 2022. 03. 03.. |
| A kérelem típusa: | <input checked="" type="checkbox"/> | Új eszközzel végzett új eljárás befogadása |
| | <input type="checkbox"/> | Korábban befogadott eszközzel végzett új eljárás befogadása |
| | <input type="checkbox"/> | Korábban befogadott eszközzel végzett befogadott eljárás új indikációban történő befogadása |
| | <input type="checkbox"/> | Korábban befogadott eljáráshoz új eszköz befogadása |
| | <input type="checkbox"/> | Új eszközt nem igénylő új eljárás befogadása |
| | <input type="checkbox"/> | NEAK által kezdeményezett felülvizsgálat |

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés és dokumentáció alapján

5. táblázat: A kérelem PICO struktúrája

| Populáció | Beavatkozás | Komparátor | Végpont |
|--|---|--|--|
| A két megelőző antidepresszív terápiára nem megfelelően reagáló major depresszív zavarban szenvedő betegek | rTMS+gyógyszeres terápia, majd fenntartó rTMS | gyógyszeres terápia+elektrokonvulzív terápia | részleges remisszió (QIDS-SR16/HDSR 50%-os pontszám csökkenés) teljes remisszió (HDSR pont ≤7) |

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés és dokumentáció alapján



3 A kérelmezett technológia orvosszakmai értékelése

3.1 A technológia iránti szükséglet bemutatása

3.1.1 A terápiás terület és a kérelmezett technológia ellátásban betöltött szerepének bemutatása.

Az eszközt igénylő új eljárás előzetes befogadási kérelem a repetitív Transzkraniális Mágneses Stimulációs (rTMS) eszközzel végzett gyógyító beavatkozás befogadására irányul. Az rTMS eljárással az agy különböző területeinek, különböző módokon és technikákkal történő stimulációja kedvezően befolyásolja a mentális zavarok, elsősorban a terápia-rezisztens major depresszív zavarban (MDZ/MDD) szenvedő páciensek tüneteit.

A terápia-rezisztens depresszióról (treatment resistant depression; TRD) akkor beszélhetünk, ha két, adekvát dózisú és időtartamú antidepresszív kezelésre nem alakult ki válasz. A válaszadásnak (a klinikai vizsgálatokban meghatározott kritériumok alapján) a valamely depressziót értékelő skála szerint a kiindulási állapothoz képest $\geq 50\%$ -os javulás tekinthető, amely még nem éri el a normál értéket, a remisszió mértékét.³

Epidemiológia:

Az unipoláris major depresszió az egyik leggyakoribb pszichiátriai betegség. Nemzetközi adatokkal megegyezően a hazai vizsgálatok szerint a betegség élettartam, 1 éves és 1 hónapos prevalenciája a felnőtt lakosság körében 15,1%, 7,1% és 2,6% (kb. 200 000 fő). Az unipoláris major depresszió nőkben kétszer gyakrabban fordul elő, mint férfiakban. Bármely életkorban kezdődhet, a legtöbbször a 20-30 életévek között (kb 40%-ban 20 éves kor alatt) indul. A szakmai irányelvben a TRD gyakoriságát 12-20% körülinek ítélték az összes unipoláris depressziós beteg közül, de az adatbázisokon alapuló vizsgálatokban ennél nagyobb arányok szerepelnek (43% STAR*D vizsgálat alapján).³

Az OGYÉI/76399-2/2020 iktatószámú adatkérésre kapott NEAK válasz alapján 2018 és 2020 között az F32** BNO kóddal jelölt depressziós epizód 141 577, 134 304 és 126 225 beteg esetében, az F33** BNO kóddal jelölt rekurrens depressziós epizód 100 474, 96 679 és 93 293 beteg esetében jelent meg. Az EÜ90 7a/3 indikációs ponton támogatott SNRI hatóanyagokat 2018 és 2020 között az F32** BNO kóddal jelölt depressziós epizód megjelölésével 4-5 ezer fő, az F33** BNO kóddal jelölt rekurrens depressziós epizód megjelölésével 5-6 ezer fő váltott ki.

Diagnózis:

Az anamnézis (autoanamnézis és heteroanamnézis) és a beteg addigi életvezetését is feltérképező pszichiátriai vizsgálat, azaz exploráció szükséges a diagnózis felállításához. A beteg rutin belgyógyászati és neurológiai vizsgálatainak eredményei alapján célzott szakkonzílium válhat szükségessé. A kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok elvégzése egyéb társbetegségek esetén vagy bizonyos terápiák esetén a szérumszint meghatározása miatt válhat szükségessé. A diagnózis felállítása, a betegség diagnosztikai besorolása jelenleg az American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. kiadása (DSM-5) alapján történik. Az major depressziós zavar esetén differenciál-diagnosztikai probléma többnyire a pszichotikus súlyosságú depresszió és az idős korban kezdődő depresszió esetén merül fel. Előbbit a szkizofréniától és a paranoid pszichózistól, utóbbit a demenciától és egyéb organikus kórképektől kell elkülöníteni. Fontos differenciál-diagnosztikai szempont a bipoláris betegségtől való elhatárolás: az anamnézisben szereplő mániás vagy hipomániás epizódok, valamint az esetlegesen antidepresszívum által indukált rövidebb hosszabb (hipo)mániás időszakok bipoláris betegség depressziós epizódját igazolják.

Az enyhe és közepesen súlyos major depresszióra nem jellemző az gyilkossági/öngyilkossági hajlam, nincsenek pszichotikus tünetek, kevésbé jellemző az agresszió, ép az ítélőképesség és a funkcióromlás nem nyilvánvaló.

Az MDD diagnózisának felállítását követően kerülhet sor a terápia-rezisztens depresszió diagnózisának felállítására. A terápia-rezisztencia hátterében állhat:

- non-compliance
- komorbiditás (pl. hipotireózis, egyéb endokrin betegségek)
- gyógyszerkölcsonhatás/mellékhatás
- farmakogenetika (gyors metabolizmus)
- komorbid pszichiátriai betegség (alkohol-vagy drog abúzus, szorongásos betegség, anorexia, személyiségzavar stb.)
- inadekvát indikációban és dózisban alkalmazott (elsősorban típusos) antipszichotikum
- folsav-, illetve B12-vitamin hiány
- a gyors metabolizmus nem genetikai oka (pl. alkohol, karbamazepin, erős dohányzás, stb.)
- negatív életesemény, tartósan fennálló, súlyos pszichoszociális stresszor
- súlyos depresszív tünet
- depressziós kevert állapot/agitált depresszió/depresszív epizód kevert jelleggel (vagyis amennyiben két vagy több hipomániás tünet van jelen major depresszióon belül)

- küszöb alatti bipolaritás, illetve a bipoláris spektrum egyéb manifesztációi
- a „betegségelőny” különböző formáinak a fenntartására irányuló igény

Terápia-rezisztens depresszió kezelési lehetőségei:

Az enyhe vagy közepesen súlyos terapia-rezisztens depresszió kezelésére az augmentáció javasolt. Kombinációként az orális antidepresszánsokkal második generációs antipszichotikumok (SGA) (aripirazole, brexipirazole, kvetiapin, risperidon, stb.), lítium, egy eltérő hatásmechanizmusú orális antidepresszáns vagy thyroid hormon (T3) alkalmazható⁴. Amennyiben a válaszadás 6-12 hetet követően nem alakul ki egy újabb kombináció vagy egy új hatásmechanizmusú orális antidepresszáns alkalmazható. Az előzetes kezelésre adott minimális válasz esetén az augmentáció egy antipszichotikummal, részleges válasz esetén egy második antidepresszánsal javasolt. Augmentáció történhet pszichoterápiával.⁵

Súlyos terapia-rezisztens depresszió esetén első választásként megfontolandó az elektrokonvulzív kezelés (különösen öngyilkossági szándék, súlyvesztés, folyadék/étel fogyasztásának elutasítása, malignus katatonia esetén), újabb hatásmechanizmusú antidepresszáns (TRD-ben preferált kezelés jelenleg nincs), iv. ketamin vagy nazális esketamin. További kezelési lehetőségként megfontolandó a pszichoterápia, illetve az rTMS.

A jelenleg hatályban lévő, hazai, szakmai irányelv ajánlása terapiarezisztens depresszió kezelésére:

enyhe vagy közepesen súlyos

- augmentáció gyógyszerrel (a javulás $\leq 25\%$ SGA, lítium vagy T3; 26-49% javulás második AD) vagy pszichoterápiával
- a beteg nem/rosszul tolerálja az antidepresszívumot, akkor antidepresszívum-váltás

Amennyiben a gyógyszeres augmentáció/kombináció nem hoz eredményt, érdemes lehet az augmentációként/kombinációként hozzáadott hatóanyagot lecserélni (az eredeti antidepresszívum megtartása mellett) egy másikra. Ezt a stratégiát 1-3-szor érdemes alkalmazni, ha az augmentáció/kombináció a váltás(ok) után is sikertelen, akkor az eredeti antidepresszívumot egy másikra ajánlott cserélni.

súlyos

- kifejezett szuicidalitás és/vagy táplálkozási negativizmus és/vagy pszichotikus és/vagy katatón tünetek is jelen van(nak) elsősorban az ECT használata indokolt
- az augmentáció vagy antidepresszívum-váltás eredménytelen szintén ECT indokolt

- eszketamin/ketamin
- egy antidepresszívumra nem reagált betegek esetében rTMS ajánlható

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

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

A második generációs antipszichotikumok közül az alábbi hatóanyagok érhetőek el támogatással a megjelölt indikációs pontokon (schizofrenia 10/a2; mania 10/b3 és 4):

- aripiprazol EÜ100 10/a2. EÜ100 10/b4.
- kariprazin EÜ100 10/a2.
- klozapin EÜ100 10/a2.
- olanzapin EÜ100 10/a2. EÜ100 10/b4.
- paliperidon EÜ100 10/a2.
- kvetiapin EÜ100 10/a2. EÜ100 10/b3.
- riszperidon EÜ100 10/a2. EÜ100 10/b3. EÜ100 10/c2.
- ziprazidon EÜ100 10/a2. EÜ100 10/b4.

3.1.2 Az új technológia alkalmazását alátámasztó irányelvek

| Szervezet | Ajánlás |
|--------------------------|---|
| Irányelvek | |
| VA/DoD 2016 ⁶ | terápiarezisztens major depresszív zavarban megfontolható (gyenge ajánlás) |
| CANMAT 2016 ⁷ | elsőként választandó kezelések közé sorolja az előzetesen egy antidepresszánsra nem reagáló betegek esetében akut kezelésre (magas szintű evidencia, Level 1) és fenntartó kezelésként (alacsony szintű evidencia, Level 3) |
| APA 2010 | elsővonalban történő alkalmazással kapcsolatban elégtelen az evidencia, hogy ajánlásként szerepeljen |
| APA 2019 ⁸ | Az irányelv nem nevesíti az rTMS kezelést. Azon MDD betegek esetében, akik maximum részleges választ adnak az első vonalban alkalmazott második generációs AD kezelésre: <ul style="list-style-type: none"> • egy másik második generációs AD-ra |



| Szervezet | Ajánlás |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> egy nem gyógyszeres terápiára (pl. kognitív terápia) történő váltás augmentáció kognitív viselkedésterápiával Az egyes kezelések közötti különbségek meghatározásához elégtelen az evidencia. |
| WSFBP 2013 ⁹ | Nincs elegendő információ a hatásosságra vonatkozóan, ami alapján ajánlást tud megfogalmazni. |
| IFCN 2009 ¹⁰ | Az irányelv egésze a rTMS kezelés biztonságosságával és a kockázatok csökkentésével kapcsolatban tesz ajánlásokat, amelyek a meglévő evidenciák felhasználásával szakértői véleményként jelentek meg. |
| RAZCP 2020 ¹¹ | megfelelő számú (TRD esetében legalább 2) farmakoterápiás és fiziológiai kezelésre nem reagáló betegek esetében (konszenzus alapú ajánlás; CBR); a placebo/sham kezeléssel szemben kis mértékű különbség miatt a beteget tájékoztatni szükséges a várható kimenetelekről (konszenzus alapú ajánlás; CBR) |
| NICE ²⁴ | a rövid távú hatásossági adatokat elfogadhatónak ítéli, komoly biztonságossági aggály nem merült fel további tudományos eredményeket várnak a fenntartó és hosszú távú alkalmazással kapcsolatban; betegcsoport további pontosításában, a kezelési protokollokra |
| Ajánlások (szakértői konszenzus) | |
| Lefaucheur et al 2014 ²⁰ | terápiarezisztens unipoláris depresszióban A szintű ajánlással (határozottan hatásos) javasolják a legalább egy antidepresszánsra rezisztens unipoláris depresszióban szenvedő betegek kezelésére a magas és alacsony frekvenciájú DLPFC rTMS eljárást |
| McClintock et al 2018 ²¹ | az rTMS alkalmazását javasolják a major depresszív zavar akut kezelésre, amennyiben terápiarezisztens vagy jelentős szorongással társul betegsége (szakértői vélemény-nem teljes konszenzus) |

Forrás: Téf saját szerkesztés

Összefoglalva elmondható, hogy az új technológia alkalmazásával kapcsolatban megfogalmazott ajánlások pozitívak, ugyanakkor a kezelni kívánt betegpopulációban és az ajánlás erősségében eltérhetnek a javaslatok.

3.2 A kérelmezett technológia ismertetése

A Kérelmező beadványában részletesen bemutatta a technológia alkalmazási módszerét, működési elvét.

Az rTMS eljárással az agy különböző területeinek, különböző módokon és technikákkal történő stimulációja kedvezően befolyásolja a mentális zavarok, elsősorban a major

depresszív zavarban (MDZ) szenvedő páciensek tüneteit. Az eljárás nem invazív, altatást nem igényel.

A depresszió patofiziológiájának funkcionális képpalkotó eljárásokkal történő kutatása többek között a bal dorzolaterális prefrontális kéreg (DLPFC) csökkent metabolikus aktivitását és véráramlását mutatta ki, ami a depressziós tünettan sikeres kezelését követően normalizálódott.

A kezelés kivitelezése:

stimulálás helyének meghatározása

depresszió esetében általában a bal dorzolaterális prefrontális kéreg (DLPFC) a célpont (Talairach atlasz, MR felvételen neuronavigációs eszközzel)

stimulálás intenzitása

motoros küszöb meghatározása: a motoros kortex aktiválásához szükséges mágneses térerősség, a motoros kérgen keresztül kiváltott, végtagi myoelektromos elektródával regisztrálható, izomösszehúzódást kiváltó legkisebb ingerlési intenzitás, intenzitás mértéke: a motoros határérték 120%-a

stimulálás frekvenciája

a nemzetközi ajánlások a major depresszió kezelésében a 10-20 Hz-es frekvenciát adják meg, mint standard beállítás

leadott ingerlések összesített mennyisége

a kezelések időtartama határozza meg a leadott impulzusok mennyiségét. Átlagosan egy kezelés során 75 sorozatban 4-4 másodperc alatt 3000 impulzus éri összesen az agyat, a terápiás alkalmakat pedig heti ötször ismétlik, 4-6 héten keresztül, Sikeres rTMS terápiát követően, azaz amikor a beteg részleges, vagy teljes remisszióba kerül, fenntartó rTMS kezelés alkalmazható a relapszus/rekurrencia elkerülése érdekében.

Az rTMS akut terápia napi egy órás kezelést jelent, a hét 5 napján, 4-6 héten keresztül, átlagosan 5 hét kezeléssel, azaz 25 alkalommal.

Alkalmazás feltételei (az eljárás technikai és szakmai feltételei):

A kezelést pszichiáter szakorvos indikálja, a kezelést megfelelő speciális képzést követően szakasszisztens és/vagy technikus végzi.

Kontraindikáció

- ferromágneses implantátum (az ingerlés helyének 30 cm-es körében)
- mélyagyi stimulátor

Mellékhatások

- stimulálás helyén enyhe fejbőri diszkomfort
- tenziós fejfájás
- izomrángás, izomfájdalom
- a görcsküszöb csökkenése ritkán konvulziót okoz (egyres antidepresszánsok amitriptylin, bupropion, imipramin, maprotilin, venlafaxin, stb. és antipszichotikumok például chlorpromazin, clozapin, stb. görcskésztség fokozók, a kezelés előtt elhagyni), elővigyázatosságból a helyszínen előkészített antikonvulzív kezelés szükséges
- hányinger
- szédülés, ájulás
- hipomániás, mániás epizód kialakulhat

3.3 Komparátor eljárások ismertetése

A Kérelmező elemzésében az rTMS kezelés komparátoraként a hazai pszichiátriai gyakorlatnak megfelelően a gyógyszeres terápiát (újabb antidepresszív hatóanyag önmagában, másodikként, *illetve antipszichotikummal kombinálva*) és az elektrokonvulzív kezelést (ECT) (OENO 86300) jelölte meg.

Az antidepresszívum-váltással kapcsolatban nincsenek egyértelműen preferálandó kezelések.⁴ Amennyiben az előzetesen alkalmazott antidepresszívumra parciális (25%-nál nagyobb mértékű, de elégtelen) terápiás válasz jelent meg és a beteg jól tolerálja, akkor az augmentációs (második generációs antipszichotikum, Li, T₃) vagy kombinációs stratégia (általában SSRI vagy SNRI vagy TCA) választása javasolt.³

A STAR*D vizsgálatba^{12,13} olyan felnőtt major depressziós betegeket vontak be, akiket járóbeteg-ellátás keretében **antidepresszív gyógyszeres** terápiában részesítettek. A vizsgálat nyomon követte a betegeket az első gyógyszeres kezeléstől a negyedik vonalas terápia végéig (14. táblázat). Azon betegek, akik nem kerültek remisszióba, illetve nem tolerálták az adott gyógyszeres kezelést, a következő vonalas terápiára léptek tovább. A vizsgálatban mind a remisszióba kerülő, mind a terápiát váltó betegek kezelését követték és meghatározták az egyes kezelési vonalra kerülő betegek számát, valamint a remisszió és a relapszus arányát. A



vizsgálatban azon betegek kerültek remisszióba, akik a QIDS-SR16 kérdőív alapján legfeljebb 5 pontot, míg a HDRS kérdőív alapján legfeljebb 7 pontot értek el. Azon betegek, akik a QIDS-SR16 kérdőív alapján legalább 11 pontot, míg a HDRS kérdőív alapján legalább 14 pontot értek el, relapszusba kerültek. Az akut kezelésben elért eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

| Feature | Treatment Step ^a | | | | | | | |
|---|-----------------------------|------|------------------|------|----------------|------|----------------|------|
| | Step 1 (N=3,671) | | Step 2 (N=1,439) | | Step 3 (N=390) | | Step 4 (N=123) | |
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| QIDS-SR ₁₆ score at entry to step | 15.4 | 4.3 | 12.3 | 4.9 | 13.4 | 4.6 | 14.0 | 4.6 |
| QIDS-SR ₁₆ score at exit from step | 8.6 | 5.8 | 9.4 | 5.8 | 11.5 | 5.5 | 12.0 | 5.7 |
| Change in QIDS-SR ₁₆ during step (%) | -43.4 | 36.1 | -20.3 | 51.9 | -12.3 | 34.4 | -11.6 | 37.1 |
| Weeks to remission ^b (for those remitting) | 6.3 | 3.8 | 5.4 | 4.5 | 5.6 | 4.4 | 7.4 | 4.8 |
| Weeks to response ^c (for those responding) | 5.5 | 3.5 | 6.5 | 4.0 | 6.4 | 4.1 | 8.3 | 4.4 |
| Weeks in treatment | 10.1 | 4.1 | 9.3 | 5.0 | 8.6 | 5.2 | 9.2 | 5.3 |
| Cumulative weeks in treatment | 10.1 | 4.1 | 19.1 | 6.9 | 28.1 | 8.6 | 37.9 | 8.9 |
| | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Remission at each step exit | 1,346 | 36.8 | 439 | 30.6 | 53 | 13.7 | 16 | 13.0 |
| Response in each step | 1,776 | 48.6 | 408 | 28.5 | 65 | 16.8 | 20 | 16.3 |
| Intolerable side effects ^d | 599 | 16.3 | 281 | 19.5 | 100 | 25.6 | 37 | 30.1 |

^a Sums do not always equal N due to missing values. Percentages are based on available data.

^b Exit QIDS-SR₁₆ ≤5.

^c 50% or more reduction in QIDS-SR₁₆ score from entry score at each step.

^d Proportion of participants who left the level prior to 4 weeks for any reason and those who left thereafter whose exit form indicated intolerance.

Forrás: Rush 2006



Az eredményeket az egyes kezelési stratégiák szerint az alábbi táblázat foglalja össze:

| Treatment Step | QIDS-SR ₁₆ Score | | Remission Rate (%) ^a | Weeks to Remission (of those remitting) | Response Rate (%) ^b | Weeks to Response (of those responding) | Intolerance Rate (%) ^c |
|-----------------------------------|-----------------------------|------|---------------------------------|---|--------------------------------|---|-----------------------------------|
| | Entry | Exit | | | | | |
| Step 1 (N=3,671) ^d | 15.4 | 8.6 | 36.8 | 6.3 | 48.6 | 5.5 | 16.3 |
| Step 2 (N=1,439) ^e | 12.3 | 9.4 | 30.6 | 5.4 | 28.5 | 6.5 | 19.5 |
| Switch strategy (N=789) | 13.1 | 10.1 | 27.0 | 5.4 | 27.3 | 6.2 | 22.6 |
| Bupropion SR (N=239) | 13.3 | 10.5 | 25.5 | 5.0 | 26.1 | 5.5 | 27.2 |
| Cognitive therapy (N=62) | 10.8 | 8.0 | 41.9 | 5.2 | 30.6 | 7.8 | 16.1 |
| Sertraline (N=238) | 13.3 | 10.1 | 26.6 | 5.8 | 26.7 | 6.3 | 21.0 |
| Venlafaxine XR (N=250) | 13.1 | 10.2 | 25.0 | 5.3 | 28.2 | 6.5 | 21.2 |
| Augmentation strategy (N=650) | 11.4 | 8.5 | 35.0 | 5.5 | 29.9 | 6.7 | 15.8 |
| Bupropion (N=279) | 11.2 | 8.0 | 39.0 | 5.7 | 31.8 | 6.8 | 12.5 |
| Buspirone (N=286) | 11.5 | 9.1 | 32.9 | 4.8 | 26.9 | 6.2 | 20.6 |
| Cognitive therapy (N=85) | 12.0 | 8.2 | 29.4 | 7.2 | 34.1 | 7.9 | 10.6 |
| Step 3 (N=390) ^f | 13.4 | 11.5 | 13.7 | 5.6 | 16.8 | 6.4 | 25.6 |
| Level 2A (N=31) | 12.7 | 10.9 | 6.5 | 6.3 | 9.7 | 8.7 | 22.6 |
| Bupropion (N=15) | 12.6 | 11.1 | 6.7 | 1.0 | 6.7 | 10.2 | 26.7 |
| Venlafaxine (N=16) | 12.8 | 10.8 | 6.3 | 8.0 | 12.5 | 7.8 | 18.8 |
| Level 3 (N=359) | 13.4 | 11.5 | 14.3 | 5.6 | 17.4 | 6.2 | 25.9 |
| Switch strategy (N=226) | 14.1 | 12.3 | 10.7 | 6.0 | 15.6 | 6.5 | 32.3 |
| Mirtazapine (N=110) | 14.0 | 12.4 | 8.3 | 5.7 | 13.9 | 6.6 | 31.8 |
| Nortriptyline (N=116) | 14.1 | 12.2 | 12.9 | 6.3 | 17.2 | 6.3 | 32.8 |
| Augmentation strategy (N=133) | 12.3 | 10.2 | 20.5 | 5.3 | 20.5 | 5.9 | 15.0 |
| Lithium (N=63) | 13.0 | 11.4 | 14.5 | 5.3 | 16.1 | 5.4 | 20.6 |
| Bupropion SR (N=18) | 13.4 | 11.4 | 11.1 | 6.6 | 22.2 | 5.8 | 22.2 |
| Citalopram (N=24) | 13.8 | 12.7 | 13.0 | 3.1 | 13.0 | 4.5 | 8.3 |
| Sertraline (N=14) | 11.7 | 10.2 | 9.1 | 0.0 | 9.1 | 4.4 | 45.5 |
| Venlafaxine XR (N=10) | 11.8 | 9.5 | 30.0 | 7.2 | 20.0 | 6.8 | 20.0 |
| Thyroid (N=70) | 11.6 | 9.2 | 25.7 | 5.3 | 24.3 | 6.2 | 10.0 |
| Bupropion SR (N=8) | 10.6 | 8.3 | 37.5 | 3.7 | 25.0 | 7.4 | 12.5 |
| Citalopram (N=37) | 12.2 | 9.2 | 29.7 | 5.8 | 32.4 | 6.2 | 8.1 |
| Sertraline (N=10) | 11.2 | 9.8 | 10.0 | 6.6 | 10.0 | 9.0 | 10.0 |
| Venlafaxine XR (N=15) | 11.2 | 9.3 | 20.0 | 4.9 | 13.3 | 5.5 | 13.3 |
| Step 4 (N=123) | 14.0 | 12.0 | 13.0 | 7.4 | 16.3 | 8.3 | 34.1 |
| Level 3 (N=18) | 13.3 | 14.2 | 0.0 | 4.4 | 5.6 | 9.5 | 55.6 |
| Tranylcypromine (N=55) | 13.4 | 12.1 | 14.5 | 6.7 | 12.7 | 9.1 | 40.0 |
| Venlafaxine XR/mirtazapine (N=50) | 14.9 | 11.1 | 16.0 | 8.2 | 24.0 | 7.7 | 20.0 |

^a Remission defined as QIDS-SR₁₆ score ≤ 5 at exit from the indicated treatment step.

^b Response defined as 50% or more reduction in QIDS-SR₁₆ score from entry score at each step.

^c Proportion of participants who left the level prior to 4 weeks for any reason and those who left thereafter whose exit form indicated intolerance.

^d All participants with a baseline and at least one postbaseline QIDS-SR₁₆ score.

^e All participants enrolled in the treatment with or without a postbaseline measure (intent-to-treat group).

^f Includes 18 participants who received cognitive therapy at Level 2 and whose Level 3 treatment was therefore their fourth treatment step.

Forrás: Rush 2006

Az **elektrokonvulzív terápia** során görcsrohamot váltanak ki elektromos úton a frontotemporális régió bőrére helyezett elektródákon keresztül az agyállományra közvetített áramimpulzussal. A kezelést altatásban és izomrelaxáció mellett végézik.¹⁴ ECT alkalmazható unipoláris és bipoláris depresszió vagy mánia kezelésére.¹⁵ Terápiarezisztens depresszióban az elsőként választható lehetőségek között szerepel, a gyors klinikai válasz kialakulása miatt kiemelt jelentőséggel bír sürgős klinikai helyzetekben: akut szuicid veszély, akut pszichózis, katatónia, táplálkozási zavar.¹⁶



Az ECT-nek abszolút kontraindikációja nincs, ugyanakkor bizonyos állapotok a nemkívánatos hatások kockázatát növelik, alkalmazása során a vérnyomás és az intracranialis nyomás emelkedésével kell számolni, ezért a cardiovascularis, pulmonalis és egyéb központi idegrendszeret érintő társbetegségek esetén fokozott óvatosság, megfelelő premedikáció szükséges. Az antidepresszánsokkal történő együttes alkalmazása általában biztonságos (kivételesen a benzodiazepinek), az antipszichotikus hatóanyagok és az antikönvulzív szerek szintén folytathatók a kezelés során, az utóbbiak esetében a stimulus dózist szükséges módosítani. Retrospektív kohorsz vizsgálati eredmény és svéd regiszter-adatok alapján az ECT nem növeli a súlyos nemkívánatos események kockázatát, ugyanakkor az öngyilkosságok kockázatát szignifikáns mértékben csökkentette^{17,18}.

A Kérelmező által megjelölt egészségügyi technológia a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével a komparátorválasztás megfelelőnek tekinthető.

3.4 A kérelmezett technológia biztonságossága, diagnosztikai pontossága, illetve hatásossága vagy eredményessége

3.4.1 Rendelkezésre álló orvosszakmai bizonyítékok bemutatása és értékelése

Az rTMS eljárás nem minősül diagnosztikai eszköznek, így a diagnosztikai pontosság szempontja nem releváns.

Az eljárás számos vizsgálat alapján klinikailag jelentős hozzáadott értékkel bír. A klinikai vizsgálatok metaanalízisei alapján az előzetesen legalább egy adekvát módon alkalmazott antidepresszáns hatóanyagra rezisztens unipoláris depresszióban szenvedő betegek esetében a placebo terápiával (sham treatment) szemben szuperiornak tekinthető, ugyanakkor remisszióba került betegek aránya egyes vizsgálatok esetében nem mutat robosztus különbséget. A vizsgálatok jelentős részében a korábban hatástalannak bizonyult antidepresszáns terápia mellett alkalmazzák az rTMS kezelést, a betegek többsége a kontroll karon is aktív terápiában részesült. Az rTMS különböző protokollok (1. ábra) szerinti alkalmazását a placebo kezeléssel összehasonlító metaanalízis alapján a protokollok legtöbbje a válaszadási arányban hatásosabbnak bizonyult.¹⁹

Lefaucheur és munkatársai által 2014-ben publikált irányelv²⁰ célja egy evidencia-alapú ajánlás kialakítása az rTMS eljárás alkalmazásával kapcsolatban. Az ajánlásban megvizsgálták az eljárást több indikációban (fájdalom, Parkinson-kór, stroke stb.). A terápiarezisztens unipoláris depresszióban elérhető vizsgálati eredmények alapján A szintű ajánlással (határozottan hatásos) javasolják a legalább egy antidepresszánsra rezisztens

unipoláris depresszióban szenvedő betegek kezelésére a magas és alacsony frekvenciájú dorzolaterális prefrontális kéreg rTMS eljárást. Vizsgálták gyógyszeres terápiával szembeni hatásosságát, nem mutatkozott szignifikáns különbség, ugyanakkor az evidencia alacsony szintű. Add on kezelésként C szintű ajánlással javasolják a gyógyszeres terápia mellett. Az elektrokonvulzív terápiával való összevetésben a hatásossága összességében alulmaradt az rTMS kezelésnek, ugyanakkor míg a pszichotikus tüneteket mutató betegeknél az ECT kedvezőbb, addig a nem pszichotikus tüneteket nem tapasztaló betegek esetében azonos a hatásosság, ugyanakkor alacsony szintű evidencia áll rendelkezésre ebben az esetben is.

A Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA; AIHTA) által 2017-ben megjelentetett tanulmány²⁹ célja a rTMS technológia hatásosságának és biztonságosságának értékelése volt a terápiarezisztens major depresszióban szenvedő betegek kezelése során. Az értékelésben olyan vizsgálatokat azonosítottak, amelyekben terápiarezisztens (legalább 2 AD hatóanyag) unipoláris depresszióban szenvedő felnőtt betegekkel kezelték és kontrollként placebo/sham vagy ECT kezelést alkalmaztak. Általánosságban a rTMS biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult. Az akut szakaszban placeboval szemben hatásosabbnak bizonyult, de ezt a különbséget a fenntartó szakaszban nem hozta. ECT-vel szemben nem bizonyult hatásosabbnak a remissziós és válaszadási rátában, az ECT statisztikailag szignifikánsnak és klinikailag jelentősen jobbnak bizonyult a depressziót értékelő pontszámok átlagában. Az evidencia-szint alacsony.

A McClintock és munkatársai által 2018-ban megjelentetett tanulmány²¹ célja egy szakértői konszenzusra épülő ajánlás a rTMS terápiarezisztens depresszióban történő alkalmazására. Az rTMS alkalmazását javasolják a major depresszív zavar akut kezelésre, amennyiben terápiarezisztens vagy jelentős szorongással társul betegsége (szakértői vélemény-nem teljes konszenzus). Amennyiben pszichotikus tünet vagy akutan öngyilkossági szándék társul a depresszióhoz más, bizonyítottan hatásos terápia (pl. ECT) alkalmazása megfontolandó.

Az egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő metaanalízis összefoglalása:

Beválogatási szempontként a tanulmányban elérhető adat:

- a betegek korábbi sikertelen gyógyszeres terápiáinak számáról:
 - 24 esetben legalább 2 korábbi sikertelen gyógyszeres terápia (≥ 2), míg 8 esetben kevesebb mint 2 (< 2),
- arról, hogy az rTMS kezelést monoterápia vagy kiegészítő (add-on) terápia formájában alkalmazták:
 - 24 cikkben kiegészítő kezelésként (add-on/augmentation), míg 8 cikkben monoterápiaként (monotherapy) alkalmazták,

- az rTMS beavatkozás frekvencia tartományáról:
 - high (1, 5, 10, 20 Hz),
- az alkalmazott motoros küszöbről (MT):
 - 80-120%,
- az ülések számáról (N of sessions):
 - 10 és 30 között,
- a kezelés során alkalmazott impulzusok számáról (N of pulses):
 - 8.000-120.000 impulzus, és
- az alkalmazott mérőeszköztől, amivel a betegek depressziós állapotát mérték:
 - HAMD, MADRS, HRDS.

A kiválasztott vizsgálatokban az rTMS (add on; gyógyszeres terápia mellett) és a placebo/sham kezelési karokon meghatározták a remisszióba kerülő, a részleges választ adó és a kezelésre nem reagáló betegek számát (összesen 10 publikáció bizonyult elég részletesnek 12. táblázat).

Eredmények (13. táblázat):

- Remisszió (HDSR pont ≤ 7 érték/ QIDS-SR16 pont ≤ 5): RR: 2,65 (95% CI: 1,37; 5,31; p=0,002)
- Válaszadás (a remisszióban lévő betegekkel): RR: 2,19 (95% CI: 1,68; 2,86; p=0,000)
- Válaszadás (a remisszióban lévő betegek nélkül): RR: 2,32 (95% CI: 1,61; 3,32; p=0,000)
- Részleges válasz: RR: 1,13 (95% CI: 0,51; 2,52; p=0,734)

3.4.2 Relatív hatásosság és biztonságosság

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai egy a Kérelmező által végzett meta-analízisből származnak a rTMS esetén, illetve a STAR*D vizsgálat eredményeiből a standard eljárás esetén.

Az rTMS eljárás hatásosságát számtalan vizsgálatban értékelték. Az ECT-val összehasonlító vizsgálatokból készített metaanalízisek egységesen az ECT kezelést találták hatásosabbnak a depresszió kezelésében. A STAR*D vizsgálatban a terápiarezisztens betegek kezelésre alkalmazott antidepresszáns hatóanyagok hatásossági eredményeit az rTMS kezelés során elért eredményekkel összevető metaanalízis nem talált jelentős különbséget. Ugyanakkor kevés adat áll rendelkezésre direkt összevetésből.



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

3.5 Orvosszakmai limitációk ismertetése

Az rTMS kezelés hatásos a terápiarezisztens depresszió kezelésében, de ennek mértékéről nem csak konzisztens eredmények érhetőek el.

A legtöbb vizsgálati eredmény az akut kezelésekkel kapcsolatban érhető el. A fenntartó kezelés hatásosságáról elérhető eredmények nem egyértelműek.

Az Orvostechikai Főosztály által kiállított OGYÉI/4746-1/2022 ügyiratszámú dokumentáció alapján a Magstim Rapid2 eszköz és tartozékai használati útmutatójában szereplő alkalmazási indikációk és a kérelemben szereplő új orvosi eljárások során alkalmazni kívánt indikációkkal nem egyezik meg.

4 Egészség-gazdaságtani elemzés értékelése

4.1 Az összehasonlításra kerülő eljárások költsége

Az rTMS eljárás költségének kiszámítása során a Kérelmező figyelembe vette, hogy előreláthatólag hány akut és fenntartó rTMS kezelés várható egy évben. Majd figyelembe véve az rTMS készülékek várható árát (6 különböző gyártótól kapott árajánlat átlaga alapján), a készülék működtetési költségeit, az amortizáció költségeit, valamint a gép üzemeltetését ellátó egészségügyi dolgozók bérköltségeit, megállapítják, hogy egy hónapra lebontva egy beteg esetében mekkora költséggel jár az egészségügyi ellátó rendszernek. Ezen számítások szerint egy rTMS akut terápia egy betegre eső várható költsége 237 738 Ft, míg a fenntartó kezelés egy betegnél jutó várható költsége 20 364 Ft. Fontos kiemelni, hogy a bemutatott egészség-gazdaságtani elemzés feltételezi, hogy minden rTMS kezelésben részesülő beteg esetében az akut kezelés költsége felmerül, míg a fenntartó kezelés csak azon betegek esetében várható, ahol a kezelő orvos a részleges vagy teljes remisszió ideje alatt a fenntartó kezelést szükségesnek ítéli.

A komparátor eljárás az elképzelhető gyógyszeres és ECT kezelések súlyozott átlaga. Ezt a Kérelmező szintén a hazai klinikák/kórházak által kitöltött kérdőívek segítségével, valamint a NEAK-tól a hazai centrumok betegforgalmára vonatkozó adatok alapján súlyozza be. Az ETC kezelés költségeinek kiszámításához a Kérelmező figyelembe veszi a két releváns HBCS kód (822A és 822B) súlyszámának előfordulás szerint súlyozott átlagát, az egy betegre jutó bértámogatás összegét, valamint magának az ETC terápiának a költségeit. A gyógyszeres kezelés költségeinek kiszámításánál a Kérelmező három lehetséges terápiás rezsim súlyozott átlagköltségeit vizsgálja, ezek az antidepresszáns terápia, az antidepresszáns+ antidepresszáns kombináció és az antidepresszáns+antipszichotikum kombinációs terápia.

A költségeket a 6. táblázat foglalja össze.

6. táblázat: Az egészség-gazdasági modellben felmerült eljárások várható költségei

| Eljárás neve | Bruttó költség |
|---|--------------------|
| Akut rTMS várható költsége | 237 738 Ft |
| Fenntartó rTMS várható havi költsége | 20 364 Ft/hó |
| 822A és 822B HBCs kódok súlyszámának súlyozott átlaga | 0,917474 |
| Ft/HBCs súlyszám | 198 000 Ft |
| 1 súlyszámra jutó bértámogatás | 173 002 Ft |
| Kórházi kezelés költsége | 136 154 Ft |
| ECT kezelés költsége | 340 385 Ft/kezelés |
| Gyógyszeres kezelés várható havi költsége | 4 865 Ft/hó |

Forrás: TEF saját szerkesztés



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

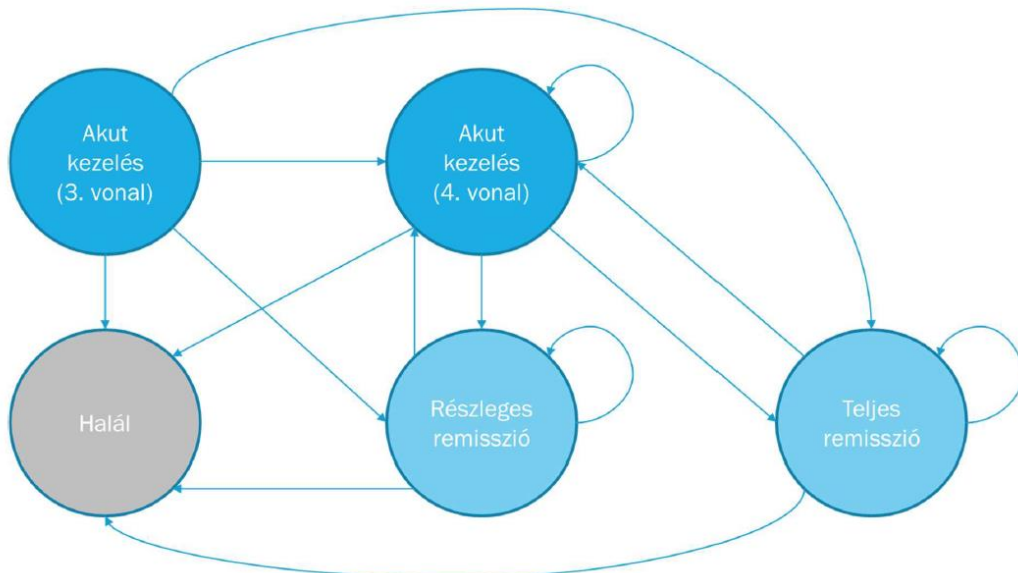
A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a benyújtott elemzés alapján nem egyértelmű, hogy a Kérelmező a gyógyszerköltségek számítása során, az adott kombinációk összforgalmán kívül az egyes gyógyszerek adott kombinációs csoporton belüli forgalmát is figyelembe vette-e vagy erre az elérhető adatok alapján nem volt lehetősége.

4.2 Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa, bemeneti adatai és eredményei

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy Markov szimulációs modellre épülő típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az rTMS eljárás alapesetben a jelenlegi Standard Eljárással, kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy újonnan kifejlesztett egészség-gazdaságtani modell. Az elemzés 2 hónap hosszúságú ciklusokban 1 év időtávval, valamint a bemutatott eredmények a szimuláció 100 000 futtatásának összesítéséből származik.

A modell alapértelmezett betegpopulációja az akut major depresszív zavarban szenvedő, két antidepresszáns terápiára nem megfelelően reagáló betegekből áll. A betegek a modell két karján kéthavonta véletlenszerűen egy adott döntésifa-szerűen ábrázolható betegúton mennek végig. Ezek a beteg utak betegek számára elérhető egészségi állapotok és kezelési lehetőségek, illetve ezek előfordulásának valószínűségé által vannak meghatározva. Egy ciklusban, figyelembe véve a kart (pl. fenntartó rTMS kezelés lehetséges-e, azaz a beteg a rTMS karon van-e) és az előző ciklus végén beálló egészségi állapotot a modell szimulálja, hogy a megadott valószínűségi változók alapján mi történik a beteggel.

1. ábra: Az általános modell struktúra



Forrás: A Kérelmező által benyújtott „rTMS CEA_PTE_202111122” c. dokumentum 36. oldala

A fentebbi 1. ábra mutatja be, hogy ha csak a ciklusok végi kimenetekre egyszerűsítünk, akkor megközelítőleg, hogyan néz ki a modell struktúrája. Minden ciklus végén a betegek az itt ábrázolt egyik egészségi állapot valamelyikébe kerül bele. Azonban a modell a két hónapos ciklusok mindegyikében egy rekurzív döntési fa alapján határozza meg, hogy a szimulált páciens melyik egészségügyi állapotba fog bekerülni.

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai egy a Kérelmező által végzett meta-analízisből származnak a rTMS esetén, illetve a STAR*D vizsgálat eredményeiből a standard eljárás esetén.

Az elemzésben felhasznált hasznossági adatok a Janicak (2013)²² cikkből származtak, ugyanis a Kérelmező részletesen bemutatott irodalom kutatása alapján, egyedül ennek az egészségi állapotai feleltethetőké meg a bemutatott modell állapotaival.

Az elemzésben felhasznált egységköltségek és erőforrás-felhasználási mintázatok adatai szakértői véleményekből, a Pécsi Tudományegyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika belső adatbázisaiból, valamint finanszírozói adatbázisokból származtak.

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a rTMS eljárás esetében többlet-egészségnyereséget (0,05 QALY) és magasabb várható költségeket (287 625 Ft) számszerűsít az standard eljárás komparátorral szemben az alapesetben bemutatott egy éves időtávon, így

az eljárás alapesetben számított ICER értéke (5 373 460 Ft/QALY) alacsonyabb, mint az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséről szóló irányelvben szereplő, az itt bemutatott 0,08 TEM értékű esetekre vonatkozó küszöbérték.

Az rTMS eljárás által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az, hogy a betegek nagyobb hányada kerül részleges remisszióba; a várható többlet-költségek forrása pedig az rTMS kezelés költségei.

7. táblázat: A költség-hatékonysági modell alapértelmezett eredménye

| Terápia | Költség | QALY | Inkr. költség | Inkr. QALY | ICER |
|------------------|------------|-------|---------------|------------|------------------------|
| rTMS | 989 925 Ft | 0,658 | 287 625 Ft | 0,053 | 5 373 460 Ft / QALY |
| Standard eljárás | 702 299 Ft | 0,605 | ref. | ref. | - |

Forrás: a Téf saját szerkesztése a benyújtott elemzés alapján

A Kérelmező egyváltozós érzékenységvizsgálattal egészítette ki az elemzést, melynek eredményei alapján a modell a remisszió többlethasználtságára, az rTMS kezelés egyszeri költségére és a fenntartó rTMS kezelés nélküli relapszus valószínűségére a legérzékenyebb.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a kérelemhez mellékelt TreeAge licenzkód érvénytelen volt, mely az egészség-gazdaságtani modell validációját lehetetlenné tette a Főosztály számára. A Téf hiánypótlás keretében jelezte a problémát a Kérelmezőnek, ugyanakkor az érvényes licenzkód csak 2022.02.25-én érkezett meg a Főosztályra limitált lehetőségeket hagyva ezzel a modell validálására, alapos megismerésére. Mindezek okán a bemutatott költséghatékonysági eredmények megbízhatóságát bizonytalanság terheli.

4.3 Az új technológiával kezelhető betegek száma

A Kérelmező a betegszám becslését epidemiológiai adatok végezte el, mely alapján a teljes kezelt betegszám az rTMS eljárás esetében az 1., 2. és 3. év végére 618, 1 452 és 2 394 főre tehető, ha az akut és fenntartó terápiás betegeket egybe számoljuk.

4.4 Becsült költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a rTMS eljárás összegzett bruttó költségvetési hatása 66,7 millió Ft, 138,9 millió Ft és 213,9 millió Ft a befogadó döntést követő 1., 2. és 3. évben. A Kérelmező ezen kívül bemutatja, hogy az rTMS kezelés miatt elkerült gyakoribb

hospitalizációval járó költségeket is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás 35,47 millió Ft, 76,47 millió Ft, majd 120,22 millió Ft.

8. táblázat: A Kérelmező által becsült bruttó és nettó költségvetési hatás

| | 1. év | 2. év | 3. év |
|---|---------------|----------------|----------------|
| Éves becsült kezelt betegek száma | 618 fő | 1 452 fő | 2 394 fő |
| Becsült bruttó költségvetési hatás (rTMS) | 66 707 104 Ft | 138 928 423 Ft | 213 906 850 Ft |
| Becsült bruttó költségvetési hatás (Hospitalizáció) | 31 228 560 Ft | 62 457 120 Ft | 93 685 680 Ft |
| Becsült nettó költségvetési hatás | 35 478 544 Ft | 76 471 303 Ft | 120 221 170 Ft |

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

Ezen kívül a Kérelmező megbecsülte több alternatív scenárió költségvetési-hatását is. Az első kettő ezek közül, azt számszerűsítették, hogy mi történik, ha a betegek szignifikánsan nagyobb százaléka kap akut vagy fenntartó rTMS kezelést. Ha az akut terápiában részesülők száma 100%-ra emelkedik, akkor a 3. évre a nettó költségvetési hatás megduplázódik 240 millió forintra. Míg, ha az akutt rTMS terápia után a betegek nagyobb része kapna fenntartó kezelést ugyan ez az érték megközelítőleg 170 millió forintra emelkedne.

Ennél lényegesebb különbségeket jelent, hogy a harmadik felvázolt scenárió, mely során más metódust használva is megbecsülték a betegszámot. Ennek során szignifikánsan nagyobb betegszámot prediktált a Kérelmező és ennek megfelelően ebben az esetben a nettó költségvetési hatás szignifikánsan magasabb lenne, mint az alapértelmezett esetben. Ezt a scenáriót mutatja be a 9. táblázat.

9. táblázat: A Kérelmező által becsült alternatív betegszám esetén fennálló költségvetési hatás

| | 1. év | 2. év | 3. év |
|---|----------------|----------------|----------------|
| Éves becsült kezelt betegek száma | 1 717 fő | 4 033 fő | 6 650 fő |
| Becsült bruttó költségvetési hatás (rTMS) | 185 297 512 Ft | 385 912 287 Ft | 594 185 694 Ft |
| Becsült bruttó költségvetési hatás (Hospitalizáció) | 86 746 000 Ft | 173 492 000 Ft | 260 238 000 Ft |
| Becsült nettó költségvetési hatás | 98 551 512 Ft | 212 420 287 Ft | 333 947 694 Ft |

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a költségvetési-hatás számításakor bemutatott komparátor sokkal kevésbé tekinthető teljeskörűnek, mint a költség-hatásossági elemzésben bemutatott standard eljárás komparátor. Ennek köszönhetően a becsült nettó költségvetési-hatás értékét súlyos bizonytalanság terheli.

A **Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképp megjegyzi**, hogy az érvényes hazai irányelv²³ a költségvetési-hatás elemzését 4 évre írja elő, az itt bemutatott 3 helyett.

4.5 Egészség-gazdaságtani limitációk ismertetése

A technológiával kapcsolatban felmerülő leginkább lényeges egészség-gazdaságtani limitáció, hogy az orvostechonikai eszközök befogadásakor meg kell különböztetni a beszerzés és a működtetés ráfordításait. A befogadásnak szélesebb körű gazdasági hatásai lehetnek, például a betanítás költsége, kezdeti intézményi költségek, rezsiköltség, amortizációs költségek stb., melyek közül a Kérelmező többet nem vett figyelembe. Ugyan egyes esetekben, mint a centrum hatás vagy a betanítási költségek a Kérelmező ezek hiányát megmagyarázza azzal, hogy csak adott pszichiátriai központokban fogják használni, így lényegtelenek. Azonban a Kérelmező maga is elismeri, hogy az amortizáció költségének bevonása az elemzésbe (magyarán annak a feltételezésnek a beépítése, hogy az rTMS gépek nem örökké működnek) a költség-hatékonysági küszöbérték közelébe, bár még mindig alá, emelik az ICER értékét.

Az alternatív alapeset eredményeit a 10. táblázat mutatja.

10. táblázat: A kérelmezői alapeset, illetve az alternatív alapeset és az egészség-gazdaságtani modell eredményei

| | Inkrementális költség | Inkrementális egészségnyereség | ICER |
|---|-----------------------|--------------------------------|---------------------|
| Alapeset rTMS vs.Standard eljárás | 287 625 Ft | 0,053 QALY | 5 373 460 Ft / QALY |
| Alternatív alapeset (TéF javaslat) rTMS vs.Standard eljárás | 374 505 Ft | 0,052 QALY | 7 066 880 Ft / QALY |

Forrás: TéF saját összeállítás



5 Nemzetközi technológia értékelések

A Technológia-értékelő Főosztály a kérelemben szereplő technológiával/eljárással kapcsolatban az alábbi külföldi HTA irodák által készített értékeléseket, illetve állásfoglalásokat azonosította.

11. táblázat: A nemzetközi HTA irodák értékelései

| HTA iroda | Dátum | Vélemény | Forrás |
|-----------------|------------|--|--------|
| NICE | 2015-12-16 | A nemzeti irányelvben összefoglalja, hogy a rövid távú hatásossági adatok elfogadhatóak, komoly biztonságossági aggály nem merült fel. A kezelés előtt a beteget tájékoztatni szükséges az egyéb kezelési lehetőségekről, illetve, hogy előfordulhat, hogy a terápia nem jár eredménnyel. Azon betegkör további pontosítása, akik számára előnyt jelent a terápia, a fenntartókezelés és a hosszú távú hatásossági eredmények további megismerése szükséges. | 24 |
| SMC | 2022-02-21 | n.a. | |
| CADTH | 2015-10-06 | A 2015-ben nem állt rendelkezésre a terápiával kapcsolatos irányelv, az áttekintett evidenciák alapján a placebo kezeléssel szemben inkonzisztens szuperioritást, a gyógyszeres terápiákkal azonos hatásosságot mutatott. Az ECT kezeléssel szemben többletkiáramlás várható. | 25 |
| | 2019-06-28 | 2019-ben a frissített értékelés konzisztens az előzetes véleménnyel. | 26 |
| HAS | 2020-10-08 | Az irányelvi ajánlásukban szereplő indikáció: közepesen súlyos és súlyos terápiaerezisztens depresszióban történő alkalmazása gyógyszeres terápiát kiegészítve akut és fenntartó szakaszban egyaránt. | 27 |
| IQWiG | 2022-02-21 | n.a. | |
| ICER-REVIEW | 2011-12-22 | 2011-ben publikálták a depresszió nem-gyógyszeres kezelési lehetőségeit összesítő értékelésüket. Hasonlóan a korábbi értékelésekhez szintén az inkonzisztens hatásossági eredményeket és az ECT-vel szembeni többletkiáramlást emelték ki. | 28 |
| NCPE | 2022-02-21 | n.a. | |
| AIHTA (LBI-HTA) | 2017-07-17 | Az értékelésben az elérhető evidenciák alapján megállapították, hogy a placebo kezeléshez képest a hatásosabb, a biztonságossága nem különbözött. A hosszú távú adatok alapján a hatásosságbeli különbség nem marad fenn (alacsony szintű evidencia alapján). ECT-vel szemben nem bizonyult hatásosabbnak, de az összehasonlítást nehezítik az eltérő terminológiák, a biztonságosságban nem mutatkozott különbség. A TRD korai fázisában javasolják az alkalmazását, megelőzheti az invazív technológiákat. Újraértékelés javasolt nagyobb betegszámú vizsgálatok eredményei alapján. | 29 |

Forrás: TEF saját összeállítás

6 A 28/2010. EüM rendelet szerinti szempontrendszer

A Technológia-értékelő Főosztály a Kérelmező által benyújtott dokumentumok felhasználásával az alábbiakban összegzi a 28/2010. EüM rendelet 1. melléklete szerinti kiértékelését a NEAK általi pontozás támogatására. Az alábbi összegzés a Technológia-értékelő Főosztálynak átadott, Kérelmező által készített dokumentáció alapján történt.

6.1 Egészségügyi prioritások

6.1.1 Népegészségügyi programok

Az rTMS terápia elősegíti a 28/2010. (V. 12.) EüM rendelet 1. mellékletében lévő a Lelki Egészség Országos Programban meghatározott népegészségügyi program céljainak megvalósulását.

6.1.2 Szakpolitikai prioritások

A kérelmezett technológia/eljárás összhangban van a 28/2010. (V. 12.) EüM rendelet 1. mellékletében alább felsorolt szakmapolitikai prioritásokkal:

- megfelel az egészségügyi ellátórendszer hatékonyságát elősegítő eljárás definíciójának (azon eljárások, amelyek a már befogadott eljárásoknál kevesebb erőforrás felhasználásával ugyanakkora, vagy nagyobb eredményt, vagy ugyanakkora erőforrással nagyobb eredményt, vagy több erőforrással lényegesen nagyobb eredményt érnek el),
- megfelel a kórházi ellátást helyettesítő vagy kiváltó ellátási formák definíciójának (azon szolgáltatások, amelyek a kórházi benntartózkodás időtartamát lerövidítik, vagy szükségtelenné teszik),
- megfelel a minimál invazív vagy non-invazív beavatkozások definíciójának (azon eljárások, amelyek a beteg testébe bőrön, nyálkahártyán vagy más testnyíláson keresztül behatoló fizikai beavatkozást minimalizálják vagy nem igénylik),
- megfelel a rehabilitálhatóságot elősegítő eljárások definíciójának (azon eljárások, amelyek a beteg teljes, vagy nagyobb mértékű felépülését, életminőség javulását teszik lehetővé a már befogadott és alkalmazott beavatkozásokhoz képest),
- megfelel a prevenciók eljárások definíciójának (azon eljárások, életviteli módok, valamint motivátorok, amelyek célja a betegségek megelőzése, korai felismerése, a szövődmények kialakulásának megelőzése).

6.1.3 Aggregált egészségnyereség

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésben 0,658 QALY-t számszerűsített a rTMS eljárás alkalmazásakor.

6.2 A kórkép súlyossága

A kérelem tárgyát képező eljárást egyaránt alkalmazzák életet veszélyeztető és nem veszélyeztető akut és krónikus kórképekben.

6.3 Esélyegyenlőség

6.3.1 Érintett betegpopuláció nagysága

A Kérelmező az rTMS akut terápiában részesülő depressziós betegek számát 713 főre becsülte, a sikeres akut kezelést (4-6 hét) követően a fenntartó kezelésben (átlagosan 6 hónap) részesülő betegek aránya 45%, mely érték az egészség-gazdaságtani modellből származik.

6.3.2 Elérhetőség, hozzáférhetőség

Magyarországon az rTMS készülékek jelenleg nem részesülnek finanszírozásban.

Több hazai fekvőbeteg és járóbeteg szakellátó intézményben (pszichiátriai és neurológiai) alkalmazzák különböző pszichiátriai és neurológiai betegségekben, de elsősorban terápia-rezisztens major depresszív zavarban (TRD).

A kérelmezett eljárás alkalmazására a pszichiátriai fekvőbeteg-szakellátó és járóbeteg-szakellátó intézmények állnak felkészülve.

6.4 Költséghatékonyság

6.4.1 ICER értéke

Az alapértelmezett ICER értéke (5 373 460 Ft/QALY) az érvényes irányelvben megfogalmazott küszöbérték alatt van (7 382 730 Ft/QALY).

6.4.2 Egy betegre jutó egészségnyereség

Az egy főre jutó egészségnyereség QALY-ban kifejezett értéke 0,05 QALY. A TEM értéke 0,08, amely alapján a technológia a legalacsonyabb küszöbértékkel rendelkező kategóriába esik.

6.5 Aggregált költségvetési hatás

A technológia használata nem eredményez megtakarítást, alkalmazása a támogatásiáramlás emelkedésével jár a vizsgált indikációban. Az elemzés alapján az rTMS kezelés miatt elkerült gyakoribb hospitalizációval járó költségeket is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás 35,47 millió Ft, 76,47 millió Ft, majd 120,22 millió Ft.

6.6 Hazai és nemzetközi szakmai megítélés

6.6.1 Az Egészségügyi Szakmai Kollégium véleménye

A major (unipoláris) depresszív zavar diagnosztikájáról és terápiájáról szóló (2021.07.01. - 2024.06.25.) hazai szakmai irányelvben szerepel az rTMS kezelés az egyéb neuromodulációs eljárások mellett. A depressziós epizód akut kezelésében támogatják az rTMS kezelést olyan betegek esetén, akik minimum egy antidepresszívumra nem reagáltak.

Az rTMS kezelés elvégzésére alkalmas eszközök közül a Pécsi Tudományegyetemen elérhető a Nexstim, a Semmelweis Egyetemen a Magstim készülék érhető el. A beadványhoz csatolt szakorvosi vélemény az rTMS eljárás terápia-rezisztens depresszióban történő alkalmazásával kapcsolatban fogalmaz meg ajánlást.

6.6.2 Nemzetközi alkalmazás

Az rTMS kezelés Németországban, Hollandiában és Horvátországban, a Nexstim NBT 2 eszköz Németországban közfinanszírozott az Európai Unión belül.

6.6.3 Az eljáráshoz kapcsolódó tudományos bizonyítékok besorolása

Az eljáráshoz kapcsolódóan számtalan tudományos bizonyíték áll rendelkezésre, amelyek kisebb és nagyobb betegszámú és eltérő metodikájú vizsgálatok és azok különböző szempontok szerint felállított metaanalízise. A több évtizedet felölelő időszakban keletkeztek pozitív és negatív vizsgálati eredmények, amelyeket általánosságban a legfrissebb metaanalízisekben az rTMS eljáráshoz kapcsolódó hozzáadott értékkel azonosítanak placebo/sham kezeléssel szemben. A heterogenitást tovább növeli, hogy a terápiarezisztencia fogalma sem azonos minden vizsgálatban.



Mellékletek

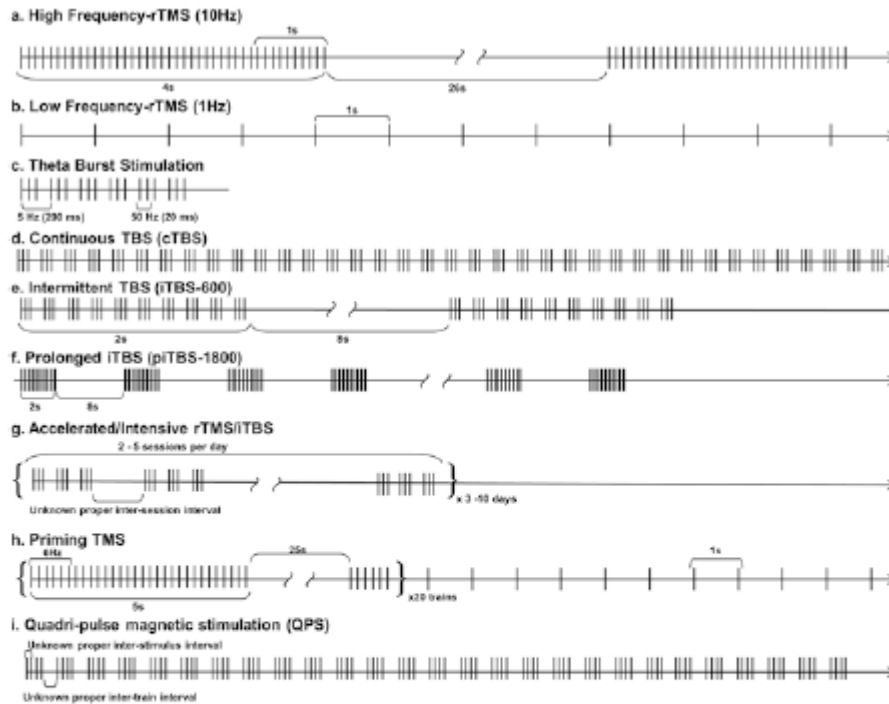


Fig. 18.1 Newer forms of transcranial magnetic stimulation. (a) High frequency-rTMS: 3000 pulses/session; (b) low frequency-rTMS: usually 900 pulses/session, but no consensus pulse numbers; (c) Theta Burst Stimulation (TBS): bursts of three 50 Hz pulses (or 20 Hz) at 5 Hz intervals; (d) continuous TBS (cTBS): either 300 pulses or 600 pulses without any interruption; (e) intermittent TBS (iTBS): 2-second train of bursts every 10 s, standard dose: 600 pulses/session; (f) prolonged iTBS (piTBS): three times longer than standard iTBS, 1800 pulses/session; (g) accelerated/intensive rTMS/iTBS: usually given 2–5 sessions a day with proper inter-session interval, treated for 3–10 days; (h) priming TMS: priming 20 trains of 6 Hz rTMS followed by 1 Hz 900 pulses/session; (i) quadri-pulse magnetic stimulation (QPS): four equal TMS pulses at proper inter-stimulus interval and proper inter-train interval

2. ábra: A különböző TMS protokollok

Forrás: Cheng 2021³⁰

12. táblázat: A metaanalízisbe bevont 10 cikk adatainak összefoglaló táblázata

| Article | Type of therapy | Hz | MT | N of drug trials | N of sessions | N of pulses | Applied depression Scale | Randomized double blinded Sham controlled |
|-----------------|-----------------|-------------|---------------|------------------|---------------|-------------|-----------------------------|---|
| Filipčić 2019 | Augmentation | 10 Hz | 120% | >=2 | 20 | 60000 | HAMD-17, MADRS | Y |
| Taylor 2018 | Augmentation | 10 Hz | 120% | >=2 | 20 | 60000 | MADRS, HRSD, QIDS-SR, GAD-7 | Y |
| Blumberger 2016 | Augmentation | 10 Hz | 120% | >=2 | 15 | 31500 | HAMD | Y |
| Bakim 2012 | Augmentation | 20Hz | 80 % and 110% | >=2 | 30 | 24000 | HAMD-17, MADRS | Y |
| Blumberger 2012 | Augmentation | 10 Hz | >100% | >=2 | 15 | 21750 | HDRS | Y |
| Rossini 2005a | Augmentation | 15 Hz | 80% and 100% | >=2 | 10 | 6000 | HAMD, CGI-S, CGI-I | Y |
| Su 2005 | Augmentation | 5 Hz, 20 Hz | 100% | >=2 | 10 | 16000 | HAMD, HAM-A, CGI-S, BDI | Y |
| Koerselman 2004 | Augmentation | 20Hz | 80% | >=2 | 10 | 8000 | HAMD | Y |
| Boutros 2002 | Augmentation | 20Hz | 80% | >=2 | 10 | 8000 | HAMD | Y |
| Padberg 2002 | Augmentation | 10 Hz | 90% and 100% | >=2 | 10 | 15000 | MADRS, HRSD | Y |

Forrás: egészség-gazdaságtani elemzés

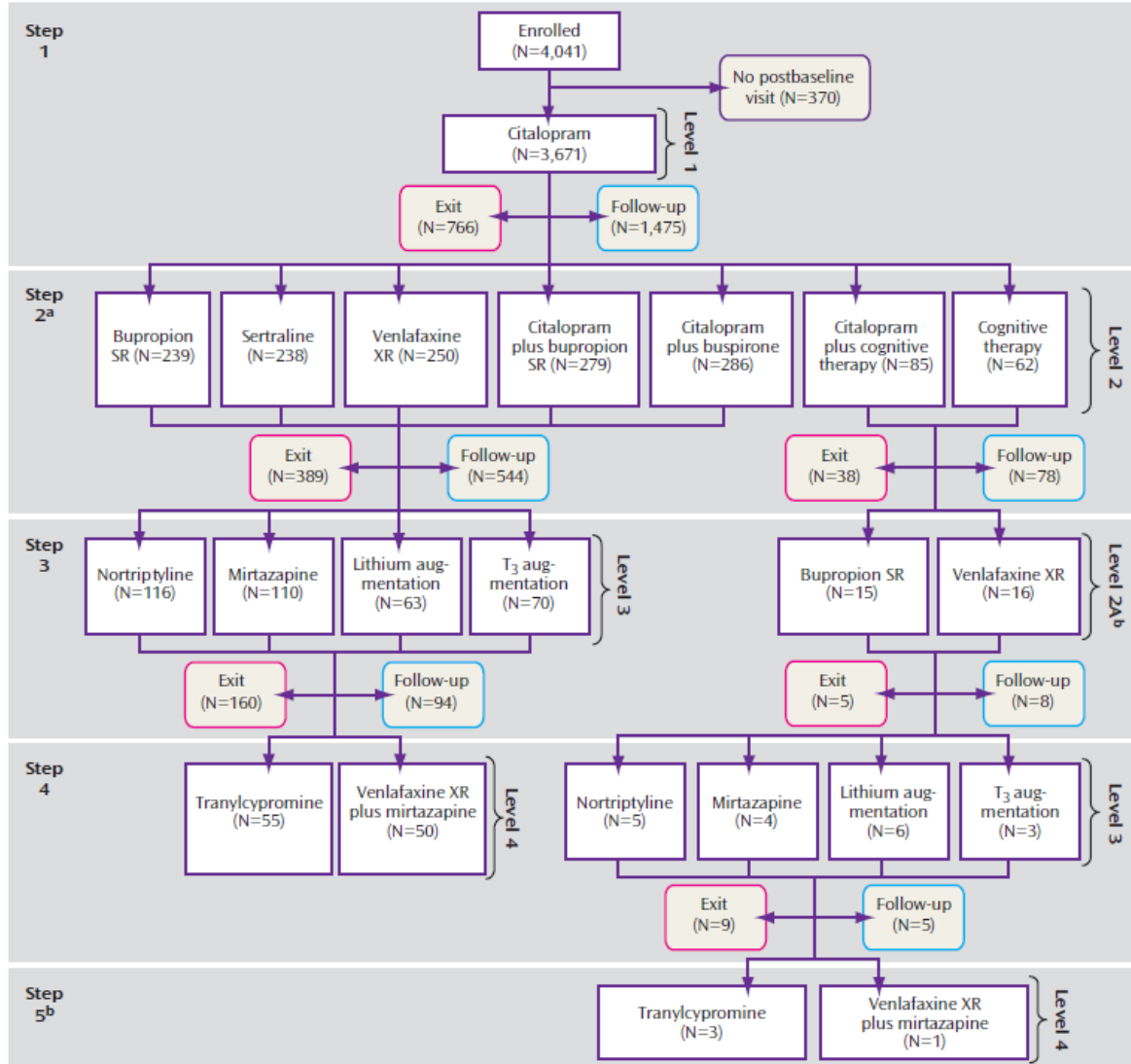
**13. táblázat: A metaanalízisek eredményeinek összefoglaló táblázata**

| | Remission | Response (klinikai 20 cikk) | Response (klinikai 10 cikk) | Partial Response (modell input 10 cikk) |
|-----------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| Combined Effect Size | | | | |
| Risk Ratio | 2.65 | 2.19 | 2.32 | 1.13 |
| CI Lower limit | 1.32 | 1.68 | 1.61 | 0.51 |
| CI Upper limit | 5.31 | 2.86 | 3.32 | 2.52 |
| Z-value | 3.16 | 6.18 | 5.26 | 0.34 |
| One-tailed p-value | 0.001 | 0 | 0 | 0.367 |
| Two-tailed p-value | 0.002 | 0 | 0 | 0.734 |
| Number of incl. subjects | 603 | 912 | 603 | 603 |
| Number of incl. studies | 10 | 20 | 10 | 10 |
| Heterogeneity | | | | |
| Q | 11.74 | 17.17 | 8.21 | 11.11 |
| p_Q | 0.228 | 0.58 | 0.514 | 0.268 |
| I² | 23.36% | 0.00% | 0.00% | 19.01% |
| T² (Risk Ratio) | 0.24 | 0 | 0 | 0.28 |
| T (Risk Ratio) | 0.49 | 0 | 0 | 0.53 |

Forrás: egészség-gazdaságtani elemzés



14. táblázat: Patient flow STAR*D vizsgálat



^a Nine participants entered step 2 without a step 1 postbaseline visit being recorded.

^b Only possible for participants who received cognitive therapy plus citalopram at step 2.

Forrás: Rush 2006

7 Hivatkozások

¹ EUnetHTA Core HTA of other technologies using the HTA Core Model® / Rapid as-sessment of other technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment.

https://d2yaq9q3r816qg.cloudfront.net/wp-content/uploads/2021/05/Assessment-report-template_other-technologies_-EUnetHTA-Core-HTA.docx?x50316 [2021. 11. 30.]

² Janicak, P.G., Dunner, D.L., Aaronson, S.T., Carpenter, L.L., Boyadjis, T.A., Brock, D.G., Cook, I.A., Lanocha, K., Solvason, H.B., Bonneh-Barkay, D., Demitrack, M.A. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of quality of life outcome measures in clinical practice. *CNS Spectr* 18, 322–332.

³ A major (unipoláris) depresszív zavar: diagnosztikai és terápiás irányelveiről (2021.07.01. - 2024.06.25.) 2021. Eük 12

⁴ Thase M, Conolly R. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression, 2021 UpToDate, utoljára frissítve: 2021-08-31 <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-choosing-treatment-for-resistant-depression/>

⁵ Thase M, Connolly R. Unipolar depression in adults: General principles of treating resistant depression © 2022 UpToDate, utoljára frissítve: 2021-04-20 <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-general-principles-of-treating-resistant-depression/>

⁶ Management of Major Depressive Disorder Working Group. VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder. Washington (DC): U.S. Department of Veterans Affairs; 2016: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/VADoDMDDCPGFINAL82916.pdf>.

⁷ Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, Modirrousta M, Patry S, Vila-Rodriguez F, Lam RW, MacQueen GM, Parikh SV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):561-75. doi: 10.1177/0706743716660033

⁸ American Psychological Association. (2019). Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts. <https://www.apa.org/depression-guideline>

⁹ Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013 Jul;14(5):334-85. doi: 10.3109/15622975.2013.804195. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23879318.

¹⁰ Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2008-2039. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016

¹¹ Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Porter R, Singh AB, Murray G. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2021 Jan;55(1):7-117. doi: 10.1177/0004867420979353. PMID: 33353391.



- ¹² Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, Thase ME, Nierenberg AA, Quitkin FM, Kashner TM, Kupfer DJ, Rosenbaum JF, Alpert J, Stewart JW, McGrath PJ, Biggs MM, Shores-Wilson K, Lebowitz BD, Ritz L, Niederehe G; STAR*D Investigators Group. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials*. 2004 Feb;25(1):119-42. doi: 10.1016/s0197-2456(03)00112-0. PMID: 15061154.
- ¹³ Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905. PMID: 17074942.
- ¹⁴ Kellner C. Technique for performing electroconvulsive therapy (ECT) in adults, © 2022 UpToDate utoljára frissítve 2021-04-14 <https://www.uptodate.com/contents/technique-for-performing-electroconvulsive-therapy-ect-in-adults/>
- ¹⁵ Kellner C. Overview of electroconvulsive therapy (ECT) for adults, © 2022 UpToDate utoljára frissítve 2021-09-16 <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-electroconvulsive-therapy-ect-for-adults/>
- ¹⁶ Kellner C. Unipolar major depression in adults: Indications for and efficacy of electroconvulsive therapy (ECT), © 2022 UpToDate utoljára frissítve 2021-09-13 <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-indications-for-and-efficacy-of-electroconvulsive-therapy-ect/>
- ¹⁷ Kaster TS, Vigod SN, Gomes T, Sutradhar R, Wijeyesundera DN, Blumberg DM. Risk of serious medical events in patients with depression treated with electroconvulsive therapy: a propensity score-matched, retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2021 Aug;8(8):686-695. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00168-1. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34265274.
- ¹⁸ Rönnqvist I, Nilsson FK, Nordenskjöld A. Electroconvulsive Therapy and the Risk of Suicide in Hospitalized Patients With Major Depressive Disorder. *JAMA Netw Open*. 2021 Jul 1;4(7):e2116589. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.16589. PMID: 34287633; PMCID: PMC8295734.
- ¹⁹ Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, Carvalho AF. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017 Feb 1;74(2):143-152. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3644. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2017 Apr 1;74(4):424. PMID: 28030740.
- ²⁰ Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014 Nov;125(11):2150-2206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021. Epub 2014 Jun 5. PMID: 25034472.
- ²¹ McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, Cook IA, O'Reardon J, Husain MM, Wall C, Krystal AD, Sampson SM, Morales O, Nelson BG, Latoussakis V, George MS, Lisanby SH; National Network of Depression Centers rTMS Task Group; American Psychiatric Association Council on Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018 Jan/Feb;79(1):16cs10905. doi: 10.4088/JCP.16cs10905. PMID: 28541649; PMCID: PMC5846193.
- ²² Janicak, P.G., Dunner, D.L., Aaronson, S.T., Carpenter, L.L., Boyadjis, T.A., Brock, D.G., Cook, I.A., Lanocha, K., Solvason, H.B., Bonneh-Barkay, D., Demitrack, M.A. Transcranial magnetic stimulation (TMS)



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of quality of life outcome measures in clinical practice. *CNS Spectr* 18, 322–332.

²³ Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez, elérhető: <http://www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2021/21.pdf> [2022. 01. 21]

²⁴ NICE IPG542 <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg542/resources/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-depression-pdf-1899871923433669>

²⁵ CADTH:

https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC0708_Repetitive%20Transcranial%20Magnetic%20Stimulation_Final.pdf

²⁶ CADTH: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1142%20rTMS%20Final.pdf>

²⁷ HAS: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/cadrage_smtr.pdf

²⁸ ICER-REVIEW: http://icerorg.wpengine.com/wp-content/uploads/2020/10/Final-Report-TRD_FINAL2.pdf

²⁹ AIHTA: Erdos, J. and Ibargoyen Roteta, N. and Gutiérrez Ibarluzea, I. (2017): Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. Decision Support Document 107.

³⁰ Cheng CM, Li CT, Tsai SJ. Current Updates on Newer Forms of Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1305:333-349. doi: 10.1007/978-981-33-6044-0_18. PMID: 33834408.