

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	„Ravi ninasiseselt manustatava esketamiiniga, 1 manustamiskord“
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1486
<b>Kuupäev</b>	06.04.2022

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses välja toodud teenuse osutamise näidustuse laiendamine (mõõduka kuni raske depressiooni episoodiga täiskasvanutel lühiajalise akuutravina selliste depressiooni sümptomite kiireks vähendamiseks, mida psühhiaatri otsuse alusel hinnatakse erakorraliseks psühhiaatriliseks seisundiks) on korrektne ning vastab nii Euroopa Raviameti (EMA) kui USA toidu- ja raviameti (FDA) näidustusele.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Depressiooni ja sealhulgas suitsidaalse depressiooni iseloomustus, mis hõlmab nii levimust, ravivõimalusi, koormust tervishoiusüsteemile ja majandusele, on taotluses esitatud ajakohaselt, põhjalikult ja olulist hõlmavalt.

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses esitatud kliinilisi uuringuid kirjeldavad artiklid on otsitud PubMed-ist ning on kajastatud kahe III faasi uuringu tulemusi. Samuti on kasutatud Eesti Rakendusuuringu Keskuse CentAR raportit uuringust „Raviresistentse ja suitsiidse depressiooni levimus ning majanduslik mõju“.

Taotlus põhineb järgmistele uuringutele:

ASPIRE I (Fu et al., 2020) ja ASPIRE II (Ionescu et al., 2021) uuringud olid randomiseeritud, topeltpimedad, platseebokontrollitud, mitmekeskuselised ja identsed III faasi uuringud. Uuringute eesmärgiks oli hinnata 84 mg esketamiini ninasprei efektiivsust ja ohutust lisaks standardravile versus platseebo+standardravi depressiooniga (MDD) täiskasvanud patsientidel, kellel on otsene enesetapurisk.

ASPIRE I – hõlmas 226 randomiseeritud patsienti (114 patsienti esketamiini+standardravi ja 112 patsienti platseebo+standardravi grupis). Akuutravi 4 nädalat, jälgimine kuni 90. päevani. Esmane tulemusnäitaja oli depressiooni raskusastme muutus hinnatuna MADRS skaalal algtaasemest 24 tunni möödumisel esimesest doosist – mõlemas ravigrupis MADRS skoor langes, kuid oluliselt suurem paranemine esketamiini rühmas (P=.006). Peamine sekundaarne tulemusnäitaja oli CGI-SS-r skoori muutus algväärtusest 24 tunnini peale esimest annust – mõlema ravigrupi patsiendid kogesid paranemist suitsidaalsuse

raskusastmes, ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust ( $P = 0,107$ ). Hinnanguline erinevus (95% CI) ravirühmade vahel 24 tundi pärast esimest esketamiini annust CGI-SS-r skooris oli  $-0,40$  ( $-0,84$  kuni  $0,04$ ) patsientidel, kellel on varem esinenud enesetapukatseid ja  $-0,60$  ( $-1,14$  kuni  $-0,06$ ) raskema depressiooni sümptomitega patsientidel. (1)

ASPIRE II – hõlmas 230 randomiseeritud patsienti (115 patsienti esketamiin+standardravi ja 115 patsienti platseebo+standardravi grupis). Akuutravi 4 nädalat; jälgimine kuni 90. päevani. Enamik patsientidest (91,2%) olid mõõdukalt kuni tõsiselt suitsidaalsed. Esmase tulemusnäitaja oli depressiooni raskusastme muutus hinnatuna MADRS skaalal algtasemest 24 tunni möödumisel esimesest doosist. Esmase tulemusnäitaja muutus oli statistiliselt ( $p=0,006$ ) ja kliiniliselt oluline. Esketamiini raviefekt oli märgatav enamikes alagruppides, eriti enesetappu üritanud patsientide hulgas ja rohkem tõsisemate depressiivsete sümptomitega patsientide seas. Topeltpimedas ravifaasi lõpetanud ja jälgimisfaasi üle läinud patsientidel püsisid MADRSi üldskoorid madalad jälgimisfaasi kestel. Sekundaarsed tulemusnäitajad olid remissiooni saavutanud (MADRS üldskoor  $\leq 12$ ) patsientide protsent (suurem esketamiini+standardravi rühmas kui platseebo+standardravi rühmas kõikides ajapunktides topeltpimedas ravifaasis (va päev 18)); kiire CGI-SS-r skoori muutus algväärtusest 24 tunnini peale esimest annust – mõlema ravigrupi patsiendid kogesid suitsidaalsuse raskusastme kiiret vähenemist, ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust ( $P = 0,379$ ). (2)

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Taotluses on kõikide uuringute kohta esitatud asjakohased andmed kõrvaltoimete olemuse, sageduse, ajas muutumise kohta. Kõik depressiooni ja enesetappudega seotud kõrvaltoimed topeltpimedas ravifaasis hinnati ASPIRE I uuringus esketamiiniga mitte seotuks. ASPIRE II uuringus suitsiidiga potentsiaalselt seotud kõrvaltoimetest teatanud patsientide arv oli ravirühmade vahel tasakaalus. Esketamiinist tingitud kõrvaltoimed ei vaja reeglina spetsiifilist ravi, kuna on mööduva loomuga. Dissotsiatsioon ei vaja sekkumist, välja arvatud üksikud juhud, kui ilmneb väljendunud agitatsioon ja ärevus. Neil juhtudel on näidustatud lühitoimeliste bensodiasepiinide manustamine (lorasepaam, midasolaam).

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Ei kohaldata.

#### **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Suitsidaalse akuutse depressiooni ravivõimalused on seni piiratud (9). Probleemiks on antidepressantide ja psühhoteraapia toime viiteaeg. Esketamiin on esimene ja ainus heakskiidetud ravim, mis on näidustatud depressiooni sümptomite kiireks vähendamiseks ägeda ja lühiajalise ravimina. Taotluses on korrektselt välja toodud ainus tõenduspõhine muu raviviis, mis on kättesaadav ka Eestis – elekterkonvulsioonravi (EKR), mille kasutamine eeldab anesteesiavõimekust ning -vahendeid. EKR on Eestis raske depressiooni puhul üsna laialdaselt kasutusel, kuid limitatsiooniks on patsientide juurdepääs teenusele – EKR-i teostatakse valdavalt statsionaarsete raviüksuste juures, ambulatoorse ravina kättesaadavus ebahühtlane. Tõenduspõhised võrdlusuuringud EKR-iga puuduvad. Lisaks EKR-ile kasutatakse maailmas ka korduvat transkraniaalset magnetstimulatsiooni (rTMS), kuid see ei ole Eestis HK teenuste loetelus.

#### **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Olemasolevad üldised depressiooni ravijuhised pakuvad piiratud juhiseid suitsiidimõtte/-käitumisega depressiivsete kriisidega patsientide käsitlemiseks. Juhiste valmimisaeg jääb 2012-2015 ajavahemikku.

Rootsis on intranasaalne esketamiin soovitatud kasutamises psühhiaatriliste hädaolukordade puhul kui muid ravimeetmed pole sobivad.

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses väljatoodud otsuseprotsess ja tegevused esketamiini ninapihusti manustamiseks on asjakohased ning vastavad rahvusvahelistele soovitudele ja patsiendihutusele.

#### **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

#### **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Kliinilises praktikas on intranasaalse esketamiini raviteenust Eestis osutatud raviresistentse depressiooni näidustusel alates 1.jaanuar 2022 kui teenus lisati TTL-i, kuid praktiline kogemus on üksikute manustamiskordadega. Kliinilise uuringu raames on kasutatud PERH-is, TÜK-is, Marienthali kliinikus.

#### **11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Taotluses välja toodud prognoosid patsientide arvu kohta on realistlikud, kuid tuleb rõhutada, et Eestis puuduvad täpsemad andmed suitsidaalse depressiooni levimuse kohta ning ka diagnooside statistika alusel järeldusi teha ei saa, kuna RHK-10-s puudub võimalus täpsemalt määratleda suitsidaalset risket depressiooni. Teenust vajavate patsientide arvu on hinnatud elekterkrampravi kasutamise andmetest. Psühhiaatrite Seltsi hinnangul tehakse EKR ravi akuutse psühhiaatrilist sekkumist vajava depressiooniseisundi puhul 10x vähem kui on tegelik ravivajadus. Hinnanguliselt kuni 300 patsienti aastas on realistlik prognoos.

#### **12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle**

##### **12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule**

Psühhiaatri (kaug)vastuvõtt aktiivravi perioodis minimaalselt 2 korda: ravikuuri alustamisel ja lõpetamisel. Vajadusel lisandub psühhiaatri (kaug)vastuvõtt aktiivravi perioodis teadmata arv kordi, vastavalt patsiendi seisundile ja vajadusele. Koodid 3032, 3203

Sõltuvalt töökorraldusest ja olemasolevast personalist (nt vaimse tervise õe olemasolu) on eeldada, et kasutatakse ka koode 3031 (psühhiaatri ja õe vastuvõtt aktiivravi perioodis), 3015 (vaimse tervise õe vastuvõtt ning 3035 (õe iseseisev vastuvõtt), 7627 (raviplaani koostamine või muutmise ravimeeskonna poolt (meeskonnas kaks liiget).

Kui esketamiini ravi ja psühhiaatri/vaimse tervise õe vastuvõttu osutatakse sama tervishoiuteenuse osutaja poolt, võivad nimetatud teenused kajastuda samal raviarvel.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

7609 (elekterkrampravi seanss) + 2202 (anesteesia kestus 0,5 kuni alla 1)+ 2112 (Recovery); haiglaravi korral lisaks voodipäeva koodid (2065; 2058); ambulatoorse teenusena osutatult 3032, 3031.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Ei

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Ei teki uusi ravijuhte.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Psühhiaatri (kaug)vastuvõtt aktiivravi perioodis minimaalselt 2 korda: ravikuuri alustamisel ja lõpetamisel. Vajadusel lisandub psühhiaatri (kaug)vastuvõtt aktiivravi perioodis teadmata arv kordi, vastavalt patsiendi seisundile ja vajadusele. Koodid 3032, 3203

Sõltuvalt töökorraldusest ja olemasolevast personalist (nt vaimse tervise õe olemasolu) on eeldada, et kasutatakse ka koode 3031 (psühhiaatri ja õe vastuvõtt aktiivravi perioodis), 3015 (vaimse tervise õe vastuvõtt ning 3035 (õe iseseisev vastuvõtt), 7627 (raviplaani koostamine või muutmine ravimeeskonna poolt (meeskonnas kaks liiget).

Esketamiini ravi käigus ilmnevad väljendunud kõrvaltoimete raviks võib vajalik olla antihüpertensiivsete ravimite manustamine ja lühitoimeliste bensodiasepiiniide (lorasepaam, midasolaam) manustamine kas intravenoosselt, intramuskulaarselt või suukaudselt. Meditsiiniseadmetest on vajalik vererõhuaparaadi olemasolu.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Kuna ravimite määramine on väga individuaalne, siis neid keeruline välja tuua, kõnealust seisundit arvestades saab eeldada, et tegemist on antidepressantide, meeleolustabilisaatorite ja atüüpiliste neuroleptikumidega. Suitsidaalse depressiooni puhul on tõenäoline EMO-sse ja haiglaravile sattumine suitsiidkatsete tõttu ning sõltuvalt valitud suitsiidmeetodist võib vaja olla erineva profiiliga haiglaravi (kõrgema astme intensiivravini välja).

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Vastavad uuringud puuduvad.

### **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Taotluses välja toodud seisukoht, et omaosaluse valmisolek puudub, on loogiline ja adekvaatne järeldus. Teenus osutamise taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste,

odavamate meetoditega, sest ainus alternatiivne meetod on EKR, mille rakendamisel on omad limitatsioonid. Taotletav teenuse sihtgrupi laiendamine on suunatud suitsiidkäitumisega depressiooni sümptomite kiirele leevendamisele ja seeläbi suitsiidide ärahoidmisele.

#### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Arvestades prognoositavat patsientide arvu ning asjaolu, et ninasisese esketamiini manustamine toimub tervishoiutöötaja otsese järelevalve all, on väärkasutamise tõenäosus minimaalne.

#### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Taotluses toodud info on asjakohane. Rahvusvahelised soovitusel samuti viitavad varasemate sõltuvusprobleemide ja raskete isiksushäirete ning depressiooni koosesinemisel esketamiinravi pigem vältida, kuna sel juhul võib ilmned suurem risk ravimi kuritarvitamiseks ja väärkasutuseks.

#### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Raske depressioon enesetapumõtete või -käitumisega (RHK 10 koodid F32.2; F33.2).

EKR ravivõimalusena on kaalutud, paralleelselt kasutusel või ei ole EKR-i kõrvaltoimete ja vastunäidustuste (mh patsiendi kategooriline keeldumine) tõttu võimalik kasutada.

#### **17. Kokkuvõte**

Intranasaalne esketamiin on depressiooni tõhus ja kiire ravi. Ravivormi on seni uuritud peamiselt kahes erinevas patsientide rühmas (ravimiresistentne depressioon – näidustus TTL-is olemas) ja raskelt suitsiidsed depressiooniga patsiendid, mille osas on käesoleva taotlusega eesmärk ravi sihtgruppi laiendada. Tänapäevaks on uuringute põhjal hea tõendus põhjus olemas ka depressiooni ja ägeda suitsidaalsuse koosesinemise puhuste uuringute alusel. Nasaalse esketamiinravi usaldusväärsust suurendab infundeeritud (es)ketamiini kiire ja hea efektiivsus samadel näidustustel. Intranasaalse esketamiini peamine eelis on manustamise lihtsus võrreldes infusiooniga.

Käesolevalt on soovitat laiendada intranasaalse esketamiini ravi sihtgruppi ka raske depressiooniga suitsiidsetele patsientidele, kelle puhul lühiaegne akuutravi annab aega tavapärase depressiooniravi efekti ootamiseks ilma, et patsient ravi algusfaasis suitsiidi teel elust lahkuks.

#### **18. Kasutatud kirjandus**

1. Fu, D. J., Ionescu, D. F., Li, X., Lane, R., Lim, P., Sanacora, G., Canuso, C. M. (2020). 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). *J Clin Psychiatry*, 81(3), e1-e9. <https://doi.org/10.4088/JCP.19m13191>
2. 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), *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Volume 24, Issue 1, January 2021, Pages 22–31, <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068>

3. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_et.pdf)
4. [https://janusinfo.se/download/18.13de125317a50669b3a54599/1625051143899/Esketa min-\(Spravato](https://janusinfo.se/download/18.13de125317a50669b3a54599/1625051143899/Esketa min-(Spravato)
5. Jaffe, D., Balkaran, B., Yue, L., Mulhern-Haughey, S., & Anjo, J. (2020). The Additional Burden of Caring for Adults with Depression and Suicidal Ideation in Five Large European Countries. In (Vol. 23). *Value in Health*.
6. Jaffe, D. H., Rive, B., & Denee, T. R. (2019). The burden of suicidal ideation across Europe: a cross-sectional survey in five countries. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 15, 2257-2271. <https://doi.org/10.2147/NDT.S204265>
7. Lopez-Castroman, J., Jaussent, I., Gorwood, P., & Courtet, P. (2016). Suicidal depressed patients respond less well to antidepressants in the short term. *Depress Anxiety*, 33(6), 483-494. <https://doi.org/10.1002/da.22473>
8. Milev, R. V., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Downar, J., Group, C. D. W. (2016). 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*, 61(9), 561-575. <https://doi.org/10.1177/0706743716660033>
9. Wasserman, D., Rihmer, Z., Rujescu, D., Sarchiapone, M., Sokolowski, M., Titelman, D., Association, E.P. (2012). The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry*, 27(2), 129-141. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.06.003>
10. WHO. (2017). Addressing comorbidity between mental disorders and major noncommunicable diseases.
11. WHO. (2018). Global Health Observatory (GHO) data: Suicide rates per (100 000 population)
12. WHO. (2021). Enesetappude ja enesetapukatsete epidemioloogiline ülevaade Eestis <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341893/WHO-EURO-2021-2573-42329-58594-est.pdf>
13. Zisook, S., Lesser, I. M., Lebowitz, B., Rush, A. J., Kallenberg, G., Wisniewski, S. R., Trivedi, M. H. (2011). Effect of antidepressant medication treatment on suicidal ideation and behavior in a randomized trial: an exploratory report from the Combining Medications to Enhance Depression Outcomes Study. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(10), 1322-1332. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06724>