

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Psühhiaatrite Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Raja 31, 50417 Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	288R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Ravi ninasiseselt manustatava esketamiiniga, 1 manustamiskord
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input checked="" type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Taotluse eesmärk on lisada EHK tervishoiuteenuste loetellu uus ravimiteenus ninasisese esketamiini kasutamiseks mõõduka kuni raske depressiooni episoodiga täiskasvanutel lühiajalise akuutravina selliste depressiooni sümptomite kiireks vähendamiseks, mida psühhiaatri otsuse alusel hinnatakse erakorraliseks psühhiaatriliseks seisundiks.

Praegu saada olevate antidepressantide kasulikkus depressiooniga patsientidel, kellel on tekkinud ägedad enesetapumõtted, on piiratud toime hilinemise tõttu. Antud tervishoiuteenus vähendaks enesetappude arvu, vähendaks kulutusi arstiabile ja töövõimetusega seotud toetuste väljamakseid.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

Esketamiin, manustatuna koos suukaudse antidepressantraviga, on näidustatud **mõõduka kuni raske depressiooni episoodiga täiskasvanutel lühiajalise akuutravina selliste depressiooni sümptomite**, mida psühhiaatri otsuse alusel hinnatakse erakorraliseks psühhiaatriliseks seisundiks, **kiireks vähendamiseks**.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

F32.1-F32.2; F33.1-F33.2

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Depressioon (MDD, major depressive disorder) on sage, invaliidsust põhjustav ja kulukas psühhiaatriline haigus, millel võib olla hävitav mõju kõikidele eluvaldkondadele; mõjutatud isikud ei suuda sageli jätkata tavalist pereelu, sotsiaalset või tööalast tegevust ja võivad tunda, et elu pole elamist väärt (WHO, 2019).

Haigestumus ja depressiooniga patsientide suremus enesetapu läbi on suureks rahvatervise probleemiks. **Depressioon koos enesetapumõtetega on eriti tõsine MDD vorm; nendel patsientidel on raskemad depressiooni sümptomid** (Sokero, 2003; van Ballegooijen, 2019a) ja **halvem ravivastus** võrreldes ilma enesetapumõteteta MDD patsientidega (Dold, 2018; Lopez-Castroman, 2016). Lisaks MDD sümptomitele esinevad neil kõrge riskiga sümptomid nagu mõtted surmasoovist, enesevigastamine, enesetapu kavatsuse väljendamine ja enesetapuplaani tegemine.

Võrreldes enesetapumõtete/-käitumiseta MDD-ga patsientidega on suitsiidimõtete/-käitumisega

patsientidel kõrgemad lootusetuse, anhedoonia, väärtusetustunde ja optimismi puudumise skoorid, suurem psühhiaatiline kaasnev haigestumus, suurem unetuse ja alkoholisõltuvuse levimus, kehvem sotsiaalne tugi, ning halvem toimetulek ja elukvaliteet (Ağargün, 1997; Borentain, 2020; Courtet, 2014; O'Donovan, 2013b; Snaith, 1986; Subramaniam, 2014; van Ballegooijen, 2019b; Zisook, 2011).

MDD-ga ja enesetapumõtete/-käitumisega patsientide suitsiidiriski oluliseks määravaks teguriks on rasketes depressiooniepisoodides veedetud aja pikkus (Holma, 2010). Enesetapuriskiga on tihedalt seotud ka depressioonisümptomite esinemine, kestus ja raskusaste (APA, 2013).

Tõsise enesetapumõttega MDD patsientidel on täheldatud mõnede füsioloogiliste markerite erinevust (interleukiin-6 ja C-reaktiivse valguga kõrgenenud tase) võrreldes kergemas seisundis patsientidega (O'Donovan, 2013a). Need leiud viitavad sellele, et enesetapumõtted võivad depressiooniga patsientide puhul olla ainulaadselt seotud põletikuga (O'Donovan, 2013a).

Epidemioloogia

Euroopa vaimsete häirete epidemioloogia uuringus hinnati, et MDD levimus elu jooksul on keskmiselt 12,8%, mis teeb sellest kõige levinuma vaimse tervise häire Euroopa Liidus (Alonso, 2004). Hinnanguliselt esineb Euroopas MDD 7,6%-il täiskasvanutest (Ağargün, 1997; Hawton, 2013; Rossom, 2017; Wasserman, 2012) ja neist omakorda 10,3%-il on suitsiidimõtted või -käitumine (Courtet, 2014).

Depressiooni levimus Eesti elanikkonna seas on 5,6% (Kleinberg, 2014). Aastatel 2009–2019 vähenes depressiooni haigestumus 1,35%-lt 2009. aastal 0,76%-le 2019. aastal. Languse taga on haigestumuse vähenemine keskealiste ja eakate vanusegrupis. 18–24-aastaste vanusegrupis haigestumus kasvas 0,98%-lt 1,36%-le. Vältimatut psühhiaatrilist abi vajanud patsientide arv kõikus 0,76% ja 1,14% vahel. Raviresistentse depressiooniga patsientide seas oli see arv ligi 1,5–2 korda kõrgem (CentAR, 2021).

Suitsiidse käitumise levimus MDD patsientide hulgas

Peaaegu kõik MDD-ga patsiendid, kes proovivad või viivad enesetapu lõpuni, omavad enne sündmust enesetapumõtteid (Brown, 2000; Sokero, 2003). **10–20% MDD-ga patsientidest üritab elu jooksul enesetappu** (Hasin, 2018; Holma, 2010). Suremus enesetappude tõttu on kogu Euroopas 12,9 : 100 000 inimese kohta (WHO, 2018). Tervise Arengu Instituudi surma põhjuste registri andmete kohaselt **sooritab Eestis ühes aastas enesetapu u 0,2–0,3% depressioonipatsientidest**. Inimeste seas, kellele on varem osutatud vältimatut psühhiaatrilist abi, on see osakaal palju suurem, ulatudes 2019. aastal 3,3%-ni. Statistiliselt olulist seost enesetapuga omavad vanus üle 65 aasta, meessugu, raske depressioon, enesekahjustamine ja raviresistentne depressioon. Enesekahjustamise puhul on riskiteguriteks lisaks alkoholi ja muude ainete kuritarvitamine (CentAR, 2021).

MDD-ga ja enesetapumõtetega/-käitumisega patsiendid on väike, kuid kriitiline patsiendirühm. Hinnanguliselt diagnoositakse ja ravitakse seda seisundit vähem kui 5%-il MDD populatsioonist (Ayuso-Mateos, 2001; Bruffaerts, 2011; Eurostat, 2018; François, 2012; Kessler, 2013; Nock, 2012).

Ravivõimalused

Praegune ravistandard hõlmab suukaudsete antidepressantide alustamist või optimeerimist ja sageli haiglaravi (APA, 2003; Wasserman, 2012). **Depressioonisümptomite kiireks vähendamiseks selles patsiendigrupis on piiratud farmakoloogilised ravimeetodid** (van der Feltz-Cornelis, 2011; Wasserman, 2012).

Tavapärasel suukaudsetel antidepressantidel kulub eeldatava efektiivsuse saavutamiseks vähemalt 4 nädalat ja **saavutatud remissioonimäär on enesetapumõtete/-käitumisega MDD-ga patsientidel madalam kui ilma enesetapumõtete MDD-ga patsientide puhul** (Dadiomov, 2019; Lopez-Castroman, 2016; Wasserman, 2012).

Rahustavad ravimid ja hospitaliseerimine omavad ajutist toimet ja ei ravi MDD aluseks olevaid sümptomeid (Bauer, 2013; DGPPN, 2012; Wasserman, 2012). **Elektrokonvulsiivne ehk elekterkramp ravi on ainus heakskiidetud sekkumine, mida soovitatakse spetsiaalselt enesetapumõtete/-käitumisega MDD-ga patsientidele;** kuid see ei ole kõikides piirkondades kättesaadav ja ei pruugi igale patsiendile sobida ning on seotud hirmude, stigma, ja kognitiivsete häirete tekkega ravi kõrvaltoimena (Cusin, 2012; Fink, 2014; Milev, 2016; Wasserman, 2012).

MDD sümptomite ravis on oluline täieliku remissiooni saavutamine, kuna ilma remissioonita on kõrgem risk enesetapumõteteks ja enesetapukatseteks (Holma, 2010). Suitsiidimõtteid ja suitsiidikatse ajalugu on nimetatud parimateks remissiooni mittesaavutamise ennustajateks, sõltumata antidepressantide raviklassist (Lopez-Castroman, 2016).

Koormus tervishoiusüsteemile

Tervishoiuressursside kasutamine on enesetapumõtete/-käitumisega MDD-ga patsientide hulgas kõrge: esineb märkimisväärselt rohkem spetsialistide visiite, üld-/perearsti visiite ja haiglaravi võrreldes ilma enesetapumõtete/-käitumiseta patsientidega ja kogu elanikkonnaga (Jaffe, 2019; NICE, 2020; Wasserman, 2012). **Depressiooniga isikud kasutasid Eestis tervishoiuteenuseid (eelkõige erakorralise meditsiini teenuseid) kuni 3 korda enam kui mitte-depressiivsed isikud** (Kleinberg, 2014). Tavaliselt hospitaliseeritakse MDD diagnoosi ja enesetapumõtete ja -käitumisega patsiendid osana nende ravist ja raskematel juhtudel võib haiglaravi kestus ulatuda mitme kuuni (Shastri, 2019; Todorov, 2019; Wasserman, 2012).

Majanduslik koormus

Suitsiidimõtete/-käitumisega MDD majanduslik koormus arvatakse olevat ulatuslik ja suurem kui ilma enesetapumõtete/-käitumiseta MDD-ga patsientidel suurema arvu tervishoiukülastuste, haiglaravi, töölt puudumiste ja aktiivsuse halvenemise tõttu nii patsientide kui ka hooldajate jaoks (Jaffe, 2020; Jaffe, 2019; Kuvadia, 2020; Kuvadia, 2021).

Eestis väljendub majanduslik koormus otsekuludes tervishoiusüsteemi (ravimite ja muude ravikuuride kulud) ja sotsiaalsüsteemi jaoks (sotsiaaltoetuste kulud), kuid ka kaudsetes kuludes, mis väljenduvad töö ja sissetuleku kaotuses ning seega maksutulude vähenemises. Kui suurenenud kulutuste ja saamata jäänud maksude näol on ühe tavalise raviresistentse depressiooniga patsiendi kulud riigile umbes 5000 eurot aastas (vanusegrupi ja soo alusel sobitatud depressiooni mitte põdevate inimeste kontrollgrupiga võrreldes), millest umbes kolmandiku moodustab saamata jäänud maksutulu ja kaks kolmandikku kõrgemad kulutused arstiabile ja töövõimekaoga seotud toetused, siis nende patsientide kulud, kes on saanud akuutpsühhiaatrilist ravi või ravi enesekahjustamise tõttu, on veelgi suuremad – üle 7000 euro. Ligi 60% sellest kulust moodustavad kõrgemad kulutused arstiabile ja töövõimetusega seotud toetused ning eriti kulutused statsionaarsele eriarstiabile. **Depressioonipatsientide poolt 2019. aastal toime pandud suitsiidide kogukulu oli 226 mln eurot** (kõige konservatiivsemaid eeldusi kasutava tundlikkusanalüüsi hinnang 87 mln eurot) (CentAR, 2021).

Taotletav ravim

Lühiajaline akuutravi nasaalse esketamiiniga pakub kiire ja efektiivse meetodi depressioonisümptomite leevendamiseks erakorralise psühhiaatrilise seisundi ajal, andes aega pikaajalise raviplaani paika panemiseks.

Nasaalse esketamiini 4-nädalane akuutravi kuur käitub sillana erakorralise kriisi tekkimise ja

suukaudsete antidepressantide toime alguse vahel.

Käesolev taotlus põhineb ASPIRE I ja ASPIRE II uuringute publitseeritud andmetel.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) otsing: „*esketamine nasal spray*“, „*suicide*“, „*depression*“ valikukriteeriumiks oli täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid (Full text, Abstract) ja 1 kongressi poster, mis on avaldatud vahemikus 1986-2021, leiti 51 artiklit, millest seas on leitavad ravijuhised ja esketamiiniga seonduvad kliinilised uuringud, millest taotluses on kajastatud 2 kolmanda faasi uuringu tulemust. Samuti on kasutatud Eesti Rakendusuuringu Keskuse CentAR raportit uuringust „Raviresistentse ja suitsiidse depressiooni levimus ning majanduslik mõju“.

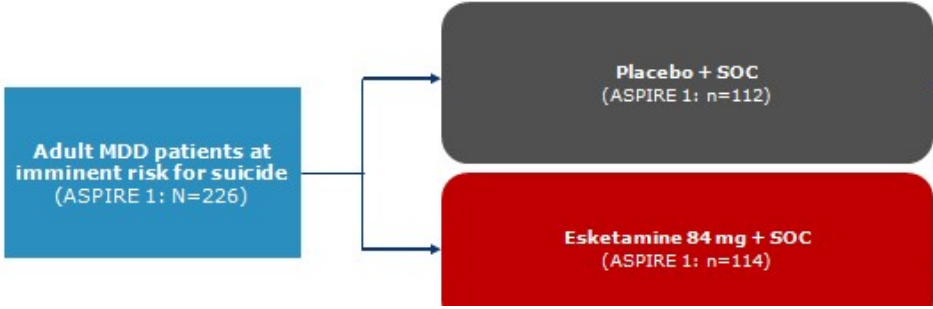
4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhisisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

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.

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

ASPIRE I (ESKETINSUI3001) hõlmas 226 randomiseeritud patsienti (114 patsienti esketamiini+standardravi ja 112 patsienti platseebo+standardravi grupis). Esketamiini+standardravi grupist üks patsient ei saanud uuringuravimeid ja seetõttu ei kaasatud ohutus- ja efektiivsusanalüüsi. Platseebo+standardravi grupist üks patsient katkestas peale esimest uuringuravimi doosi uuringuravimi kasutamise ja ei jaganud efektiivsuse andmeid (1. päev, enne uuringuravimi doosi) ja seetõttu ei kaasatud efektiivsusanalüüsi. Enamik randomiseeritud patsientidest (esketamiin+standardravi: 102/114 [89,5%]; platseebo+standardravi: 93/112 [83,0%]) lõpetas topeltpimedate ravifaasi; 192 jätkas jälgimise faasis ja 164 lõpetas 90. päeva jälgimisvisiidi.

Tabel 1. Demograafilised andmed									
Parameter	Placebo + Standard-of-Care (n = 112)								
Age, mean (SD), y	37.9 (12.54)								
Sex									
Female	73 (65.2)								
Male	39 (34.8)								
Race									
White	74 (66.1)								
Asian	28 (25.0)								
Black or African American	7 (6.3)								
Other	3 (2.7)								
MADRS total score, ^b mean (SD)	41.0 (6.29)								
CGI-SS-r category, ^c n/total n ^d (%)									
Normal, not at all suicidal	0								
Questionably suicidal	3/112 (2.7)								
Mildly suicidal	11/112 (9.8)								
Moderately suicidal	28/112 (25.0)								
Markedly suicidal	42/112 (37.5)								
Severely suicidal	27/112 (24.1)								
<p>^a Väärtused tähistatud n (%), kui ei ole märgitud teisiti.</p> <p>^b Ühel patsiendil esketamiini+standardravi rühmas puudusid ravieelselt MADRS-i andmed.</p> <p>^c CGI-SS-r skoor on vahemikus 0 kuni 6; kõrgem skoor näitab raskemat seisundit. Skoorid põhinevad vastustel küsimusele: "Arvestades teie täielikku kliinilist kogemust suitsidaalsete patsientidega ja kogu teavet, mis on nüüd teile kättesaadav, kui suitsidaalne see patsient praegu on?"</p> <p>^d Ühel patsiendil esketamiini+standardravi rühmas puudusid ravieelse CGI-SS-r andmed.</p> <p>^e Varasemad enesetapukatse andmed pärinevad enesetapumõtete ja käitumise hindamise tööriistast (SIBAT). Ühel patsiendil esketamiini+standardravi rühmas puudusid ravieelsed SIBATI andmed.</p> <p>^f Patsient sai depressiooni raviks ≥2 ravimit.</p> <p>Lühendid: CGI-SS-r = <i>Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised version</i>, kliiniline üldmulje – suitsidaalsuse raskusaste, täiendatud versioon; MADRS = Montgomery-Asbergi depressiooni hindamiskaala.</p>									
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p> <p>Ja</p> <p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Uuringufaasid:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Uuringufaasid</th> <th style="text-align: left;">Kirjeldus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Skrining faas</td> <td>24–48-tunnine skriininguperiood patsiendi sobivuse hindamiseks</td> </tr> <tr> <td>Topeltpime ravifaas</td> <td>4-nädalane topeltpime ravi (päevad 1-25), mida antakse tervikliku standardravi kontekstis</td> </tr> <tr> <td>Jälgimise faas</td> <td>9-nädalane ravijärgne jälgimine</td> </tr> </tbody> </table> <p>Patsiendid hospitaliseeriti esialgu psühhiaatriaosakonnas soovitatud 5 päevaks, lühem või pikem haiglaravi oli lubatud, kui see oli kliiniliselt põhjendatud vastavalt kohalikule kliinilisele praktikale.</p> <p>Joonis 1. Uuringu ülesehitus</p>	Uuringufaasid	Kirjeldus	Skrining faas	24–48-tunnine skriininguperiood patsiendi sobivuse hindamiseks	Topeltpime ravifaas	4-nädalane topeltpime ravi (päevad 1-25), mida antakse tervikliku standardravi kontekstis	Jälgimise faas	9-nädalane ravijärgne jälgimine
Uuringufaasid	Kirjeldus								
Skrining faas	24–48-tunnine skriininguperiood patsiendi sobivuse hindamiseks								
Topeltpime ravifaas	4-nädalane topeltpime ravi (päevad 1-25), mida antakse tervikliku standardravi kontekstis								
Jälgimise faas	9-nädalane ravijärgne jälgimine								

	 <p>*SOC hõlmab esialgset statsionaarset haiglaravi ja äsja alustatud või optimeeritud antidepressantravi ning kaks korda nädalas toimuvaid visiite topeltpimedas ravifaasis. Lühendid: MDD, raske depressiivne häire; SOC, standardravi.</p> <p>Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1, manustati 84 mg esketamiini ninaspreid või platseebo ninaspreid kaks korda nädalas.</p> <p>Intranasaalseid uuringuravimeid pakuti sama välimuse ja pakendiga ühekordselt kasutatavates ninaspreiseadmetes. Iga seade sisaldas 200 µL lahust ja sisaldas 2 pihustamise jagu kas esketamiini või platseebot. Platseebolahus sisaldas mõruainet, et stimuleerida esketamiinilahuse maitset ning kõikidele patsientidele oli ette nähtud kõikidel manustamiskordadel sama palju seadmeid (3 tükki).</p> <p>Patsiendid manustasid ise uuringuravimit järelevalve all kaks korda nädalas 4 nädala jooksul. Pärast 1. päeva lubati talumatuse korral vähendada esketamiini (või platseebo) ühekordse annuse võrra 84 mg-lt 56 mg-le ning seejärel jätkati 56 mg annuse manustamist.</p> <p>Suukaudsete antidepressantide standardravi (kas monoterapia või antidepressant + augmentatsiooniravi) algatati või optimeeriti randomiseerimise ajal 1. päeval kliinilise hinnangu alusel ja praktikasuuris. Augmentatsioonravimiks võis olla teine antidepressant, atüüpiline antipsühhootikum ravim või meeleolu stabilisaator.</p> <p>Standardravi antidepressantide annuse tiitrimine/kohandamine leidis aset topeltpimedat raviperioodi esimese 2 nädala jooksul, mille järel pidid annused jääma stabiilseks. Jälgimise faasis raviti patsiente standardsete antidepressantidega vastavalt kliinilisele otsusele.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	Akuutravi 4 nädalat, jälgimine kuni 90. päevani.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>MADRS üldskoori muutus, muutus algväärtusest (1. päev, enne annust) 24 tunnini pärast esimest annust depressiivsete sümptomite korral.</p> <p>MADRS (<i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>) skaala mõõdab depressiooni raskusastet järgnevalt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skoor 7-19 = kerge depressioon • Skoor 20-34 = mõõdukas depressioon • Skoor 35-60 = raske depressioon
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>MADRS-i üldskoori muutus algtasemest 24 tunnini</p> <p>Esmase tulemusnäitaja MADRSi üldskoor langes (paranes) 24 tundi peale</p>

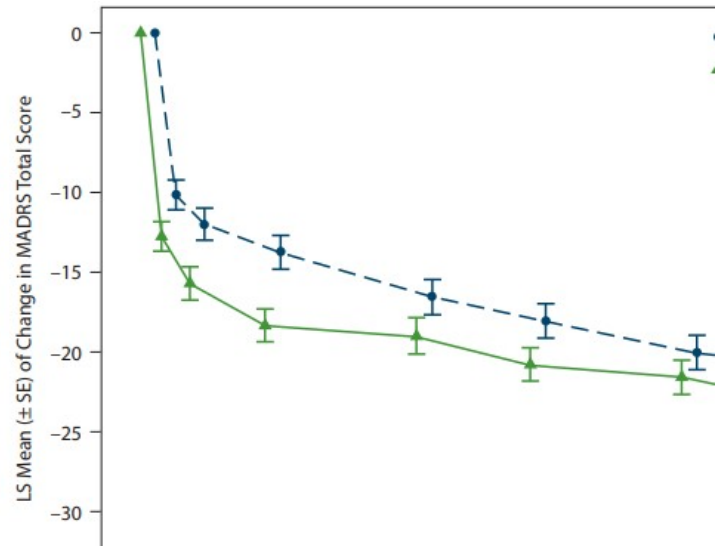
	<p>esimest annust (päev 2) nii esketamiini+standardravi (keskmine [SD]: –16,4 [11,95]) ja platseebo+standardravi rühmas (–12,8 [10,73]), oluliselt suurema paranemisega esketamiini rühmas (vähimruutude keskmine erinevus [SE]: –3,8 [1,39]; 95% CI, –6,56 kuni –1,09; 2-poolne P=.006). Keskmine rühmadevaheline erinevus [95% CI] MADRS-i üldskooris 24 tunni pärast oli esketamiini kasuks enamikus alarühmades (Joonis 2), eelkõige varasema enesetapukatsega patsientide (–5,53 [–9,11 kuni –1.95]) ja raskemate depressioonisümptomitega patsientide (st MADRS-i üldskoor > mediaan) (–6,53 [–10,88 kuni –2,18]) seas.</p> <p>Joonis 2. Vähimruutude keskmine (95% CI) ravi erinevus MADRS-i üldskoori muutuses algtasemest 24 tunnini esimese annuse järgselt alarühmade kaupa^a</p> <p>^a MADRS-i üldskoori muutust analüüsiti ANCOVA abil koos LOCF-iga. Negatiivne skoori muutus näitab paranemist. Patsiendid hospitaliseeriti esmase tulemusnäitaja ajal; seetõttu puuduvad andmed olid harvad. Ainult ühel patsiendil (platseebo+standardravi grupis) ei olnud 2. Päeva MADRSi üldskoori; kasutati MADRSi üldskoori 4 tundi pärast esimest annust (st LOCF).</p> <p>^b Ühel patsiendil esketamiini 84 mg + standardravi grupis puudusid ravieelse MADRS andmed.</p> <p>Lühendid: ANCOVA = kovariantsuse analüüs, LOCF = viimane ülekantud vaatlus, LS = vähimruudud, MADRS = Montgomery-Asbergi depressiooni hindamiskaala.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Peamine sekundaarne tulemusnäitaja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGI-SS-r skoori muutus algväärtusest 24 tunnini peale esimest annust <p>Muud sekundaarsed tulemusnäitajad (mõõdetud 4 tundi ja 24 tundi pärast esimest annust ja topeltpimedas ravifaasis lõpuni [25. päev]):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depressiooni (MDD) remissioon (MADRS üldskoor ≤12) • CGI-SR-I vähenemine ja muutused FoST-s, arstide hinnangus ja patsiendi poolt hinnatud SIBAT-i tulemustes² • MADRSi enesetapumõtted (punkt 10)

² CGI-SR-I = Kliiniline üldmulje – vahetu enesetapu risk; FoST = suitsiidist mõtlemise sagedus; MADRS = Montgomery-Asbergi depressiooni hindamise skaala; SIBAT = enesetapumõtete ja käitumise hindamise tööriist.

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Esketamiini raviefekti depressiivsetele sümptomitele täheldati 4 tundi pärast esimest annus. Mõlema rühma patsiendid jätkasid paranemist topeltpimedas ravifaasis; vahe ravigruppide vahel püsis aja jooksul 25. päevani (Joonis 3).

Joonis 3. MADRS-i üldskoori muutused algtasemest topeltpimedas ravi faasis^a



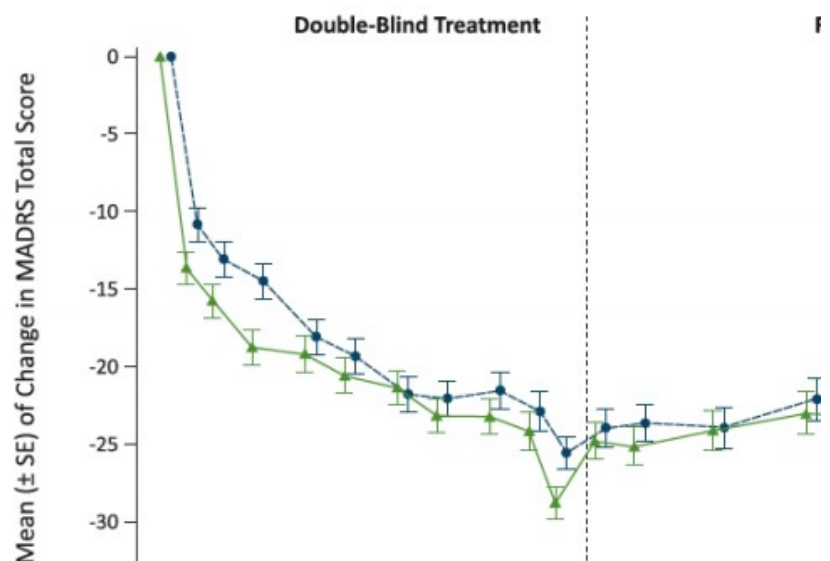
^a MMRM analüüs koos vaadeldud juhtumitega. Negatiivne skoori muutus näitab paranemist.

^b Ühel patsiendil esketamiini+standardravi grupis puudusid ravielseks MADRS andmed.

Lühendid: LS = vähimruudud, MADRS = Montgomery-Asbergi depressiooni hindamise skaala, MMRM = segamõju mudel, kasutades korduvaid mõõtmisi.

MADRSi üldskoorid olid sarnased rühmade vahel ja püsisid madalad kogu jälgimise vältel (Joonis 4).

Joonis 4. Vähimruudu keskmised muutused MADRS-i üldskoori baasväärtusest jälgimisfaasis (MMRM; vaadeldud juhtumid)

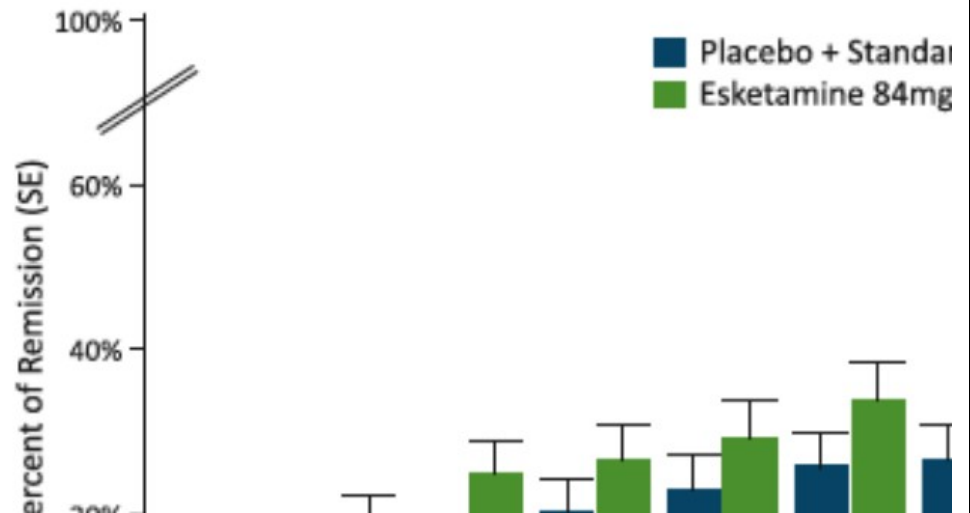


MADRS = Montgomery-Asbergi depressiooni hindamise skaala, MMRM = segamõju mudel, kasutades korduvaid mõõtmisi, SE = standardviga

Remissiooni saavutanud patsientide protsent (MADRS-i üldskoor ≤ 12) on

esitatud Joonis 5. Ravierinevus (95% CI) oli 9,8% (0,87 kuni 18,77) 24 tundi peale esimest annust ja 16,1% (3,20 kuni 28,94) 25. päeval 4 tundi pärast annustamist.

Joonis 5. MADRS remissiooni määr topeltpimedas ravifaasis



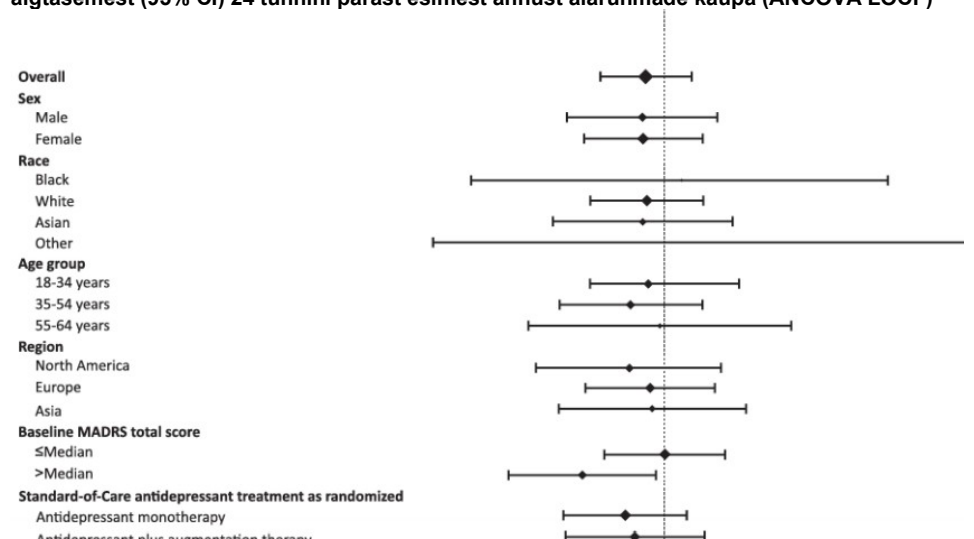
Remissioon on defineeritud kui MADRS üldskoor ≤ 12 . Remissioonimäär jälgimisfaasis 90. päeval ületas 45% igas ravirühmas. MADRS = Montgomery-Asbergi depressiooni hindamise skaala, MMRM = segamõju mudel, kasutades korduvaid mõõtmisi

Suitsidaalsuse raskusaste

24-tunnises lõpp-punktis mõlema ravigrupi patsiendid kogesid paranemist suitsidaalsuse raskusastmes CGI-SS-r-ga mõõdetuna, ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust (kahepoolne $P = 0,107$). Hodges-Lehmann'i ravierinevuse hinnang (95% CI) oli 0,0 (-1,00 kuni 0,00).

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 (Joonis 6).

Joonis 6. „Forest Plot“ CGI-SS-r skoori jaoks: vähimruutude keskmine ravi muutuse erinevus algtasemest (95% CI) 24 tunnini pärast esimest annust alarühmade kaupa (ANCOVA LOCF)

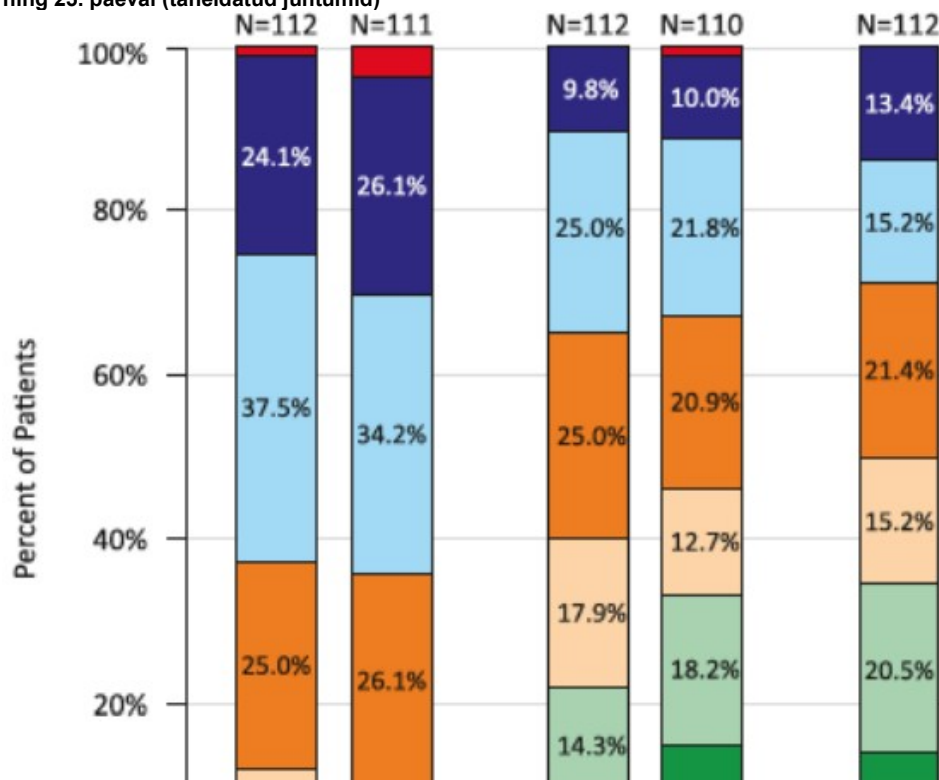


ANCOVA = kovariantsusanalüüs; CGI-SS-r = kliiniline üldmulje - suitsidaalsuse raskusaste, täiendatud versioon;

CI = usaldusvahemik; LOCF = viimane ülekantud vaatlus; LS = vähimruudud.

Samuti täheldati suitsidaalsuse raskusastme paranemist mõlemas ravigrupis topeltpimeda ravifaasi lõpus (Joonis 7).

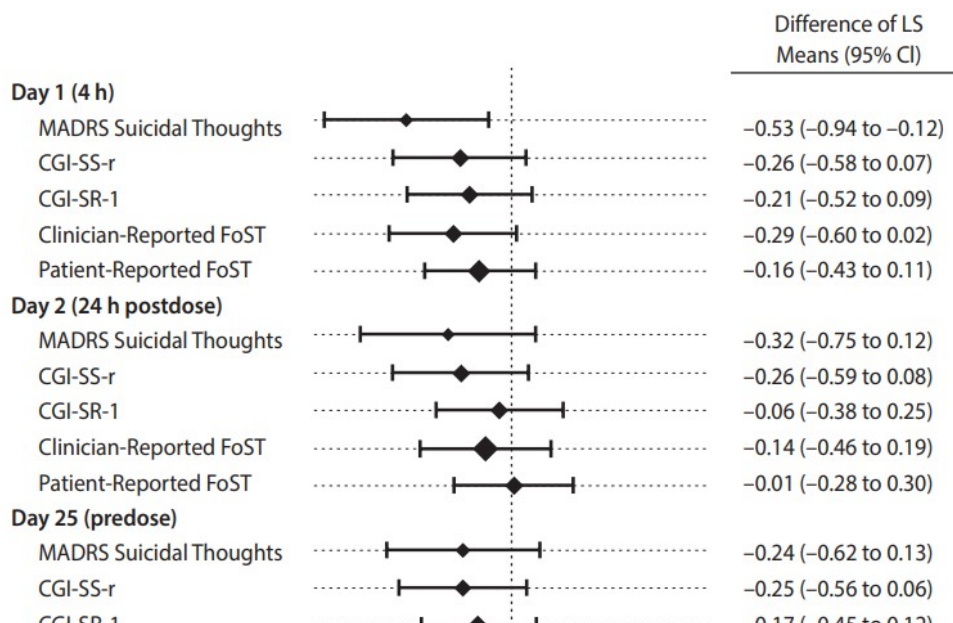
Joonis 7. CGI-SS-r skoori sageduse jaotus algtasemel, 4 ja 24 tundi pärast esimest annust ning 25. päeval (tähelestatud juhtumid)



CGI-SS-r = kliiniline üldmulje - suitsidaalsuse raskusaste, täiendatud versioon; SOC = standardravi.

Tulemused muude suitsidaalsuse indeksite kohta on toodud Joonisel 8.

Joonis 8. Vähimruutude keskmine (95% CI) ravierinevus CGI-SS-r-is ja teistes suitsiidi indeksites topeltpimeda ravifaasi ajal^a



^a Suitsiidsuse indeksite muutust analüüsiti ANCOVA meetodi abil koos LOCF-iga.
^b Algtasemel puudusid ühel patsiendil MADRS-andmed ja teisel patsiendil pCGI-SS-r andmed.
 Lühendid: ANCOVA = kovariantsusanalüüs, CGI-SR-I = kliiniline üldmulje – vahetu enesetapurisk, CGI-SS-r = kliiniline üldmulje - suitsidaalsuse raskusaste, täiendatud versioon, FoST = suitsiidist mõtlemise sagedus, LOCF = viimane ülekantud vaatlus, LS = vähimruudud, MADRS = Montgomery-Asbergi depressiooni hindamise skaala.

Ohutuse ülevaade

Kõrvaltoimed

Topeltpimeda ravifaasi jooksul kõige sagedamini teavitatud kõrvaltoimed on toodud Tabelis 2 (jälgimise faasis kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed Tabelis 3).

Tabel 2. Kokkuvõte topeltpimedes faasis kõige sagedamini teavitatud^a ravi kõrvaltoimetest.

Adverse Event	Placebo + Standard-of-Care (n=112)
Dizziness	10 (8.9)
Dissociation	4 (3.6)
Nausea	15 (13.4)
Headache	20 (17.9)
Somnolence	11 (9.8)
Blood pressure increased	6 (5.4)
Dysgeusia	11 (9.8)
Constipation	5 (4.5)
Vision blurred	5 (4.5)
Hypnoesthesia	2 (1.8)

^a Kõige sagedamini teatatud on määratletud kui ≥5% patsientidest mõlemas ravigrupis. Sündmused on esitatud kahanevas järjekorras esketamiini rühmas. Väärtused on näidatud kui n (%).

Tabel 3. Kokkuvõte jälgimise faasis kõige sagedamini teavitatud^a ravi kõrvaltoimetest.

	Nun Placebo + Standard-of-Ca N = 91
Depression	3 (3.3)
Headache	7 (7.7)

^a Kõige sagedamini teatatud on määratletud kui ≥5% patsientidest mõlemas ravigrupis. Sündmused on esitatud kahanevas järjekorras esketamiini rühmas.

^b See on topeltpimedes faasis määratud ravi. Jälgimise faasis raviti patsiente ainult tavapärase antidepressantravi abil.

Enamik sündmusi esketamiin + standardravi (91,0%) ja platseebo + standardravi (70,3%) rühmades esinesid intranasaalsete manustamispäevade jooksul ja enamik neist (vastavalt 94,9%; ja 85,7%) lahenes samal päeval. 21 patsiendil (18,6%) esketamiin + standardravi rühmas vähendati annust 56 mg-ni talumatuse tõttu, peamiselt teisel manustamisel.

Topeltpimedes ravifaasis ei teavitatud surmajuhtumitest. Tõsised kõrvaltoimed on toodud tabelites 4 ja 5.

Tabel 4. Kokkuvõte ravist tulenevatest tõsistest kõrvaltoimetest^a topeltpimedes faasis

	Num
	Placebo + Standard-of-Care N = 112
Patients with ≥ 1 serious adverse events	6 (5.4)
Depression suicidal	1 (0.9)
Diabetic ketoacidosis	0
Depression	1 (0.9)

^a Sündmused on esitatud kahanevas järjekorras esketamiini rühmas.

Tabel 5. Kokkuvõtte tõsistest kõrvaltoimetest^a jälgimise faasis

	Num
	Placebo + Standard-of-Care N = 91
Patients with ≥ 1 serious adverse events	10 (11.0)
Depression suicidal	3 (3.3)
Suicide attempt	2 (2.2)
Depression	1 (1.1)

^a Sündmused on esitatud kahanevas järjekorras esketamiini rühmas.

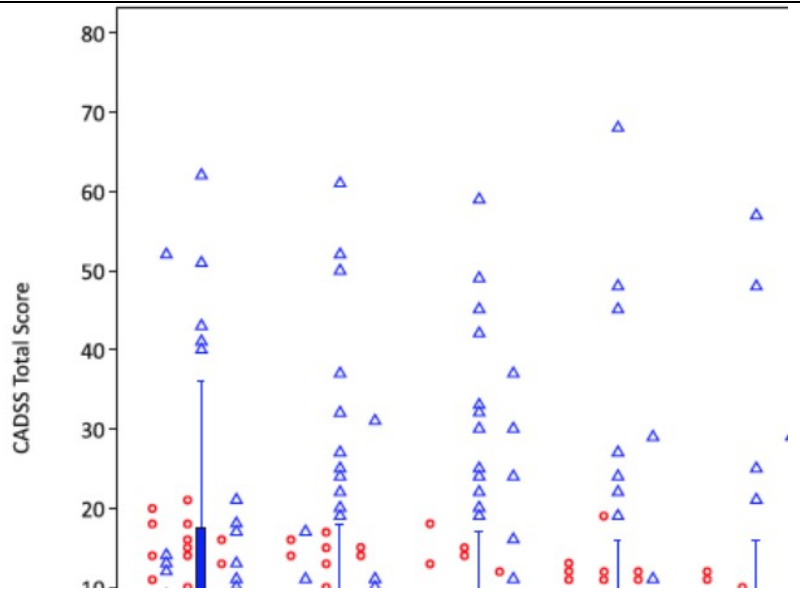
^b See on topeltpimedas faasis määratud ravi. Jälgimisfaasis raviti patsiente ainult tavapärase antidepressantravi abil.

Kümme patsienti katkestas ennetähtaegselt intranasaalse uuringuravimi tarvitamise kõrvalnähu tõttu: 5 patsienti (4,4%) esketamiin+standardravi rühmas (peapööritus; visuaalne hallutsinatsioon; vererõhu tõus ja dissotsiatsioon; peavalu ja unisus; segasusseisund, hüpoesteesia, neelu hüpoesteesia ja sedatsioon) ja 5 patsienti (4,5%) platseebo+standardravi rühmas (agressioon; esimese astme atrioventrikulaarne blokaad; transaminaaside kõrge tase; diastoolse vererõhu tõus; enesetapumõtted).

Kõik depressiooni ja enesetappudega seotud kõrvaltoimed topeltpimedas ravifaasis hinnati esketamiiniga mitte seotuks. Enesetapu katse registreeriti 1 patsiendi kohta mõlemas ravigrupis topeltpimedas ravifaasis. Enesetappudega seotud tõsised kõrvaltoimed jälgimisfaasis - 3 enesetapukatset ja 1 lõpuni viidud enesetapp esketamiinravi rühmas ja 2 enesetapukatset platseeboravi rühmas - olid hajutatud, ilma mustri või tagasilanguseta. Patsient, kes suri enesetapu tõttu jälgimisfaasis 3 päeva pärast viimast esketamiini annust, tema anamneesis oli varasemalt olnud 5 enesetapukatset, kõige hiljutisem kuu enne randomiseerimist. Kõik patsiendid, kes proovisid uuringu ajal enesetappu sooritada, olid teinud enesetapukatse randomiseerimisele eelnenud kuu jooksul.

CADSS skaala ja vererõhu tulemused on esitatud Joonistel 9 ja 10.

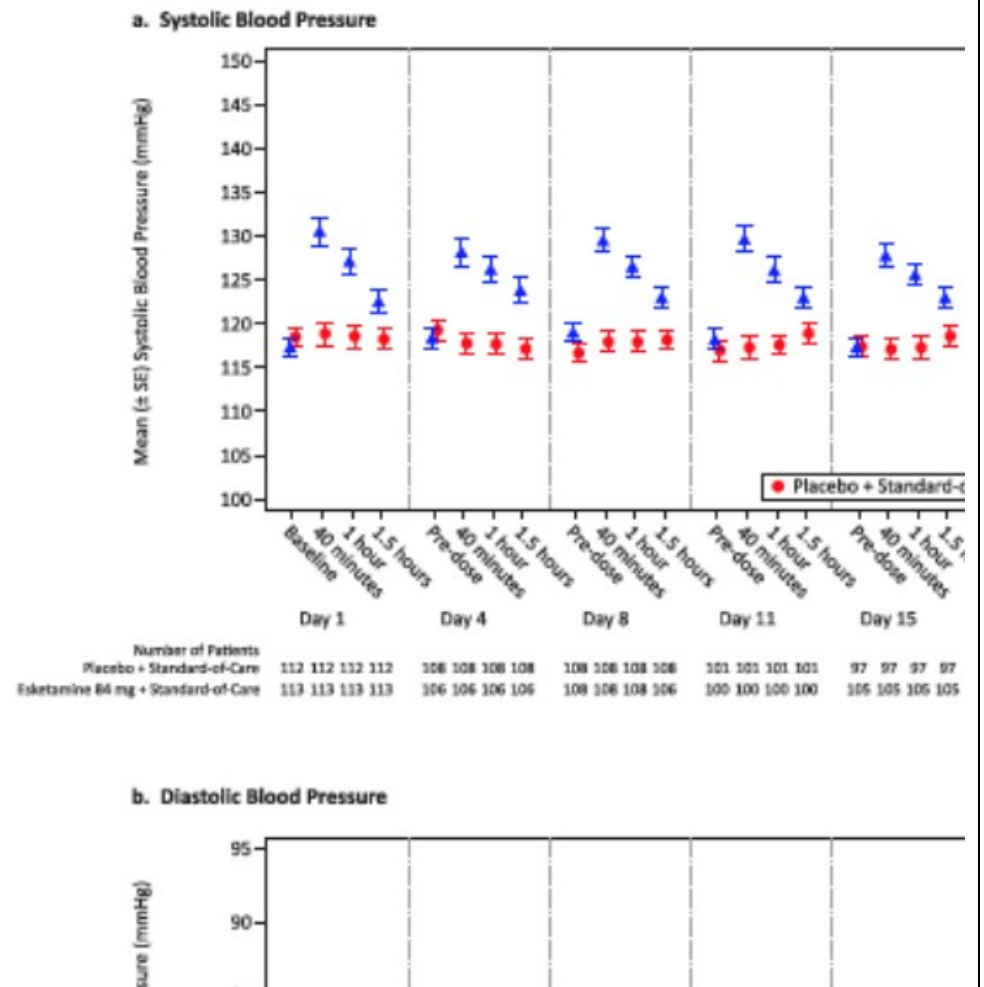
Joonis 9. CADSS skoori *boxplot* topeltpimedas ravi ajal



CADSS = arsti hinnatav dissotsiativsete seisundite skaala.

Märkus: CADSS-i üldskoor jääb vahemikku 0 kuni 92; kõrgem skoor viitab raskemale seisundile. Ükskõik milline CADSS-i punkt hinnanguna 0 40 minutit pärast ravimi annustamist ei vajanud kordamist 1,5 tunni pärast. Null punktid 40 minutil kanti edasi 1,5 tunnile. Kasti alumine piir on 25. protsentiil, kõrgem piir on 75. protsentiil ja kasti sees olev kindel joon tähistab mediaani. Kasti all ja kohal olevad „helikopterid“ tähistavad 1,5* kvartiilide vahemiku alumist piiri (või väikest väärtust) ja 1,5* kvartiilide vahemiku kõrgemat piiri (või suurimat väärtust). Väljaspool olevad andmepunktid on äärmuslikud väärtused.

Joonis 10. Keskmine (\pm SE) süstoolne ja diastoolne vererõhk aja jooksul topeltpimedas faasis



	Rohkematel patsientidel esketamiin + standardravi rühmas (13/113 [11,5%]) oli MOAA/S skoor ≤ 3 (näitab mõõdukat või suuremat sedatsiooni) topeltpimedas faasis võrreldes platseebo + standarddraviga (1/112 [0,9%]) ja ükski patsient ei vajanud meditsiinilist sekkumist.
--	---

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostust, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>ASPIRE II (ESKETINSUI3002) hõlmas 230 randomiseeritud patsienti (115 patsienti esketamiin+standardravi ja 115 patsienti platseebo+standardravi grupis).</p> <p>Kolme patsiendi andmed eemaldati kõikidest analüüsides, kuna nad ei tarvitanud uuringuravimit. Enamik randomiseeritud patsientidest (esketamiin: 90/115, 78,3%; platseebo: 94/115, 81,7%) läbisid 4-nädalase topeltpimedate ravifaasi; 183 patsienti jätkas jälgimisfaasis ja 166 patsienti lõpetasid 90. päeva jälgimisvisiidi.</p> <p>Ravigrupid olid sarnased demograafiliste parameetrite, algaseme kliiniliste hinnangute, psühhiaatrilise anamneesi (Tabel 6) ja antidepressantide standardravi kasutamise osas (Tabel 7). Keskmise (SD) algaseme MADRS üldskoor oli 39,7 (5,48).</p> <p>Tabel 6. Demograafilised andmed, algaseme kliinilised hinnangud ja psühhiaatriline anamnees</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Parameter</th> <th style="text-align: right;">Placebo + standard of care n = 113</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, y</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean (SD)</td> <td style="text-align: right;">41.4 (13.43)</td> </tr> <tr> <td>Sex, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Female</td> <td style="text-align: right;">67 (59.3)</td> </tr> <tr> <td> Male</td> <td style="text-align: right;">46 (40.7)</td> </tr> <tr> <td>Race, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> White</td> <td style="text-align: right;">87 (77.0)</td> </tr> <tr> <td> Black or African American</td> <td style="text-align: right;">8 (7.1)</td> </tr> <tr> <td> Asian</td> <td style="text-align: right;">2 (1.8)</td> </tr> <tr> <td> Other</td> <td style="text-align: right;">16 (14.2)</td> </tr> <tr> <td>MADRS total score, mean (SD)</td> <td style="text-align: right;">39.9 (5.76)</td> </tr> <tr> <td>CGI-SS-r, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Normal, not at all suicidal</td> <td style="text-align: right;">0 0</td> </tr> <tr> <td> Questionably suicidal</td> <td style="text-align: right;">3 (2.7)</td> </tr> <tr> <td> Mildly suicidal</td> <td style="text-align: right;">6 (5.3)</td> </tr> <tr> <td> Moderately suicidal</td> <td style="text-align: right;">33 (29.2)</td> </tr> <tr> <td> Markedly suicidal</td> <td style="text-align: right;">42 (37.2)</td> </tr> <tr> <td> Severely suicidal</td> <td style="text-align: right;">28 (24.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lühendid: CGI-SS-r = kliiniline üldmulje - suitsidaalsuse raskusaste, täiendatud versioon; MADRS = Montgomery-Asbergi depressiooni hindamise skaala.</p> <p>^aNagu randomiseeritud.</p> <p>Märge: CGI-SS-r (skoor on vahemikus 0 kuni 6; kõrgem skoor näitab raskemat seisundit): "Arvestades teie täielikku kliinilist kogemust suitsidaalsete patsientidega ja kogu teavet, mis on nüüd teile kättesaadav, kui suitsidaalne see patsient praegu on?"</p> <p>Enamik patsientidest (91,2%) olid mõõdukalt kuni tõsiselt suitsidaalsed vastavalt CGI-SS-r hinnangule. Kaks kolmandikku patsientidest (66,1%) raporteerisid varasema enesetapukatse anamneesis. Suuremal hulgal patsientidest esketamiini+standardravi rühmas oli hiljutine (viimase kuu jooksul) enesetapukatse võrreldes platseebo+standardravi rühmaga (31,6% versus 21,2%).</p> <p>Tabel 7. Standardravi antidepressandid ravirühma järgi topeltpimedate ravi faasis</p>	Parameter	Placebo + standard of care n = 113	Age, y		Mean (SD)	41.4 (13.43)	Sex, n (%)		Female	67 (59.3)	Male	46 (40.7)	Race, n (%)		White	87 (77.0)	Black or African American	8 (7.1)	Asian	2 (1.8)	Other	16 (14.2)	MADRS total score, mean (SD)	39.9 (5.76)	CGI-SS-r, n (%)		Normal, not at all suicidal	0 0	Questionably suicidal	3 (2.7)	Mildly suicidal	6 (5.3)	Moderately suicidal	33 (29.2)	Markedly suicidal	42 (37.2)	Severely suicidal	28 (24.8)
Parameter	Placebo + standard of care n = 113																																						
Age, y																																							
Mean (SD)	41.4 (13.43)																																						
Sex, n (%)																																							
Female	67 (59.3)																																						
Male	46 (40.7)																																						
Race, n (%)																																							
White	87 (77.0)																																						
Black or African American	8 (7.1)																																						
Asian	2 (1.8)																																						
Other	16 (14.2)																																						
MADRS total score, mean (SD)	39.9 (5.76)																																						
CGI-SS-r, n (%)																																							
Normal, not at all suicidal	0 0																																						
Questionably suicidal	3 (2.7)																																						
Mildly suicidal	6 (5.3)																																						
Moderately suicidal	33 (29.2)																																						
Markedly suicidal	42 (37.2)																																						
Severely suicidal	28 (24.8)																																						

	Number (%)	
	Placebo + Standard-of-Care N = 113	Esketamine Standard- N = 113
Quetiapine	30 (26.5)	34 (29.2)
Venlafaxine	36 (31.9)	28 (24.7)
Escitalopram	23 (20.4)	16 (14.2)
Duloxetine	13 (11.5)	20 (17.7)
Sertraline	15 (13.3)	16 (14.2)
Mirtazapine	13 (11.5)	16 (14.2)
Aripiprazole	14 (12.4)	11 (9.7)
Bupropion	10 (8.8)	14 (12.4)
Desvenlafaxine	11 (9.7)	10 (8.8)

Märkused: esinemissagedus $\geq 5\%$ kummaski ravirühmas; ravimid esitatakse esinemissageduse kahanevas järjekorras põhineb kombineeritud kasutamisel ravigruppides. Esketamiini 84 mg rühm sisaldab patsiente, kelle annust vähendati talumatuse tõttu.

Selles uuringus kasutasid 1 patsient (0,9%) platseebo + standardravi grupis ja 2 patsienti (1,8%) esketamiini + standardravi grupis lamotrigiini topeltipimedes ravifaasis.

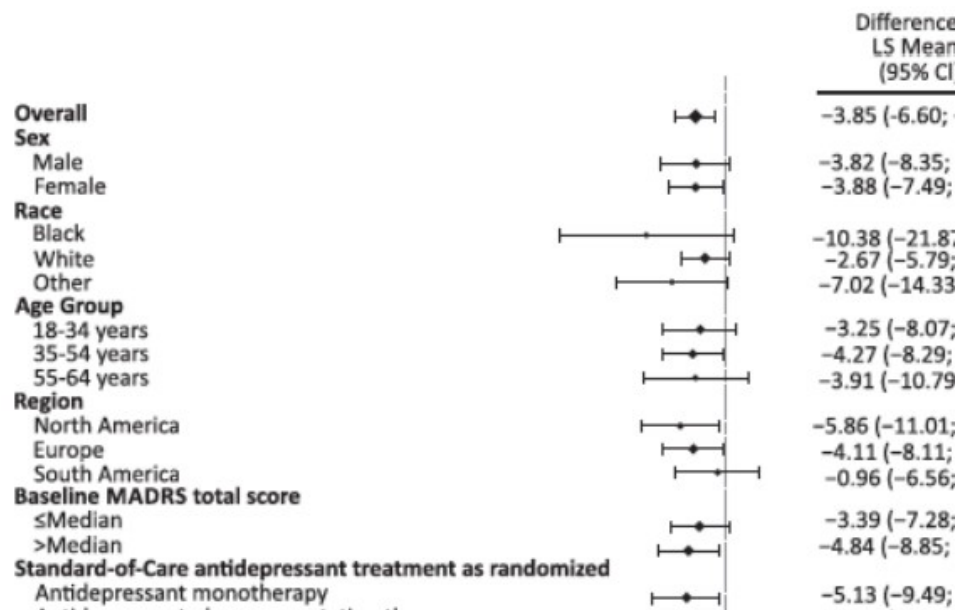
Keskmine (SD) hospitaliseerimise pikkus oli 21,6 (20,58) päeva patsientidel esketamiini+standardravi rühmas ja 19,1 (19,60) platseebo+standardravi rühmas. Haiglas viibimise pikkus erines riigiti vastavalt kohalikule ravitavale. Viis enim kasutatud standardravi antidepressanti olid kvetiapiin (28,2%), venlafaksiin (28,2%), estsitalopraam (17,2%), duloksetiin (14,5%), ja sertraliin (13,7%) (Tabel 7). 2/3 patsientidest (153/227, 67,4%; esketamiin+standardravi: 83/114, 72,8%; platseebo+standardravi: 70/113, 61,9%) said kaasuva ravina bensodiasepiine topeltipimeda ravi ajal (Tabel 8). Väike osa patsientidest (6 [5,3%] esketamiini+standardravi rühmas ja 5 [4,4%] platseebo+standardravi rühmas) said psühhoteraapiat topeltipimeda ravi ajal.

Tabel 8. Bensodiasepiinid, mis on võetud topeltipimeda ravifaasi ajal

	Number (%)	
	Placebo + Standard-of-Care N = 113	Esketamiin Standard- N = 113
Total patients	70 (61.9)	83 (72.8)
Clonazepam	31 (27.4)	36 (31.1)
Lorazepam	24 (21.2)	33 (28.9)
Diazepam	11 (9.7)	12 (10.6)
Alprazolam	8 (7.1)	11 (9.7)
Clorazepic acid	1 (0.9)	3 (2.6)
Estazolam	1 (0.9)	2 (1.7)

Märkused: Bensodiasepiinid esitatakse kahanevas järjekorras, mis põhineb kombineeritud kasutamisel üle ravi

	rühmade. Esketamiini rühma kuuluvad patsiendid, kelle annust vähendati talumatuse tõttu.								
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Uuringufaasid:								
Ja	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Uuringufaasid</th> <th>Kirjeldus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Skriining faas</td> <td>Kuni 48-tunnine skriininguperiood patsiendi sobivuse hindamiseks</td> </tr> <tr> <td>Topeltpime ravifaas</td> <td>4-nädalane topeltpime ravi (päevad 1-25), mida antakse tervikliku standardravi kontekstis</td> </tr> <tr> <td>Jälgimise faas</td> <td>9-nädalane ravijärgne jälgimine (päevad 26-90)</td> </tr> </tbody> </table>	Uuringufaasid	Kirjeldus	Skriining faas	Kuni 48-tunnine skriininguperiood patsiendi sobivuse hindamiseks	Topeltpime ravifaas	4-nädalane topeltpime ravi (päevad 1-25), mida antakse tervikliku standardravi kontekstis	Jälgimise faas	9-nädalane ravijärgne jälgimine (päevad 26-90)
Uuringufaasid	Kirjeldus								
Skriining faas	Kuni 48-tunnine skriininguperiood patsiendi sobivuse hindamiseks								
Topeltpime ravifaas	4-nädalane topeltpime ravi (päevad 1-25), mida antakse tervikliku standardravi kontekstis								
Jälgimise faas	9-nädalane ravijärgne jälgimine (päevad 26-90)								
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Patsiendid hospitaliseeriti esialgu psühhiaatriaosakonnas soovitud 5 päevaks, lühem või pikem haiglaravi oli lubatud, kui see oli kliiniliselt põhjendatud vastavalt kohalikule tavale.</p> <p>Joonis 11. Uuringu ülesehitus</p> <p>*SOC hõlmab esialgset statsionaarset haiglaravi ja äsja alustatud või optimeeritud antidepressantravi ning kaks korda nädalas toimuvaid visiite topeltpimedas ravifaasis. Lühendid: MDD, raske depressiivne häire; SOC, standardravi.</p>								
4.2.4 Uuringu pikkus	Akuutravi 4 nädalat; jälgimine kuni 90. päevani.								
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	MADRS üldskoori muutus algväärtusest (1. päev, enne annust) 24 tunnini peale esimest annust depressiivsete sümptomite korral								
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>MADRS-i üldskoori muutus algtasemest 24 tunnini</p> <p>MADRS üldskoor langes 24 tundi peale esimest annust (päev 2) nii esketamiini+standardravi (keskmine [SD]: -15,7 [11,56]) ja platseebo+standardravi rühmas (-12,4 [10,43]), kuid depressiivsete sümptomite paranemine oli suurem esketamiiniga (vähimruutude keskmine erinevus [SE]: -3,9 [1,39], 95% CI: -6,60, -1,11; 2-poolne P = 0,006). Esketamiini raviefekt oli märgatav enamikes alagruppides (Joonis 12), eriti enesetappu üritanud patsientide hulgas (-4,26 [-7,66, -0,86]) ja rohkem tõsisemate depressiivsete sümptomitega patsientide seas (näiteks MADRS üldskoor > mediaan) (-4,84 [-8,85, -0,83]).</p> <p>Joonis 12. „Forest Plot” MADRS üldskoori jaoks: vähimruutude keskmine ravi muutuse erinevus algtasemest (95% CI) 24 tunnini pärast esimest annust alarühmade kaupa (ANCOVA LOCF)</p>								

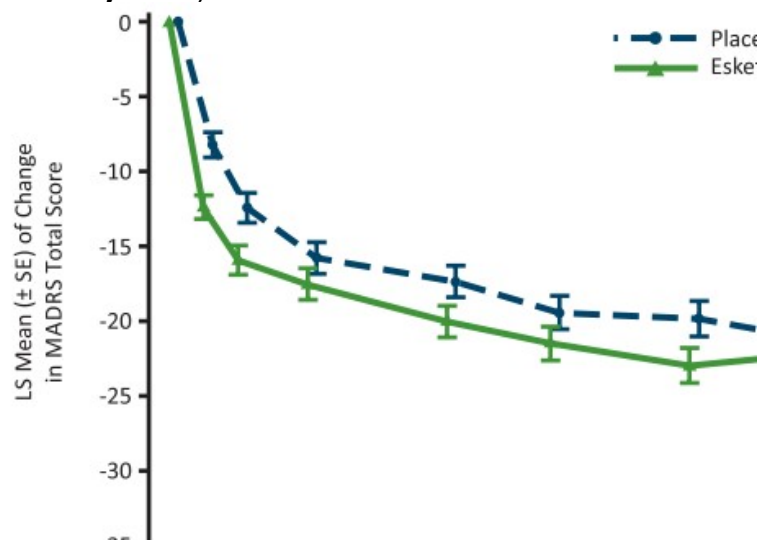


ANCOVA = kovariantsuse analüüs, CI = usaldusintervall, LOCF = viimane ülekantud vaatlus, LS = vähimruut, MADRS = Montgomery-Asbergi depressiooni hindamise skaala; SIBAT = enesetappude määramise ja käitumise hindamise tööriist

Märkused: skoori negatiivne muutus näitab paranemist. Esketamiini 84 mg rühma kuuluvad patsiendid, kelle annust vähendati talumatuse tõttu.

Ravigruppide vaheline erinevus oli ilmne 4 tunni pärast (LS keskmine erinevus -4,2, 95% CI: -6,38; -1,94) ja säilis topeltperioodi ravifaasi kestel (peale 24-tunnist hindamist, oluline ainult päev 25 enne annust [-3,7, 95% CI: -7,09; -0,38]; Joonis 13).

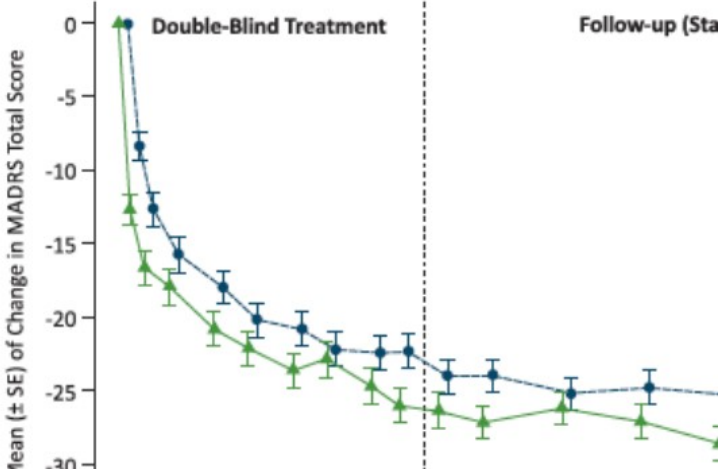
Joonis 13. Vähimruudu keskmised muutused MADRS-i üldskoori baasväärtusest topeltperioodi ravifaasis (MMRM; vaadeldud juhtumid)



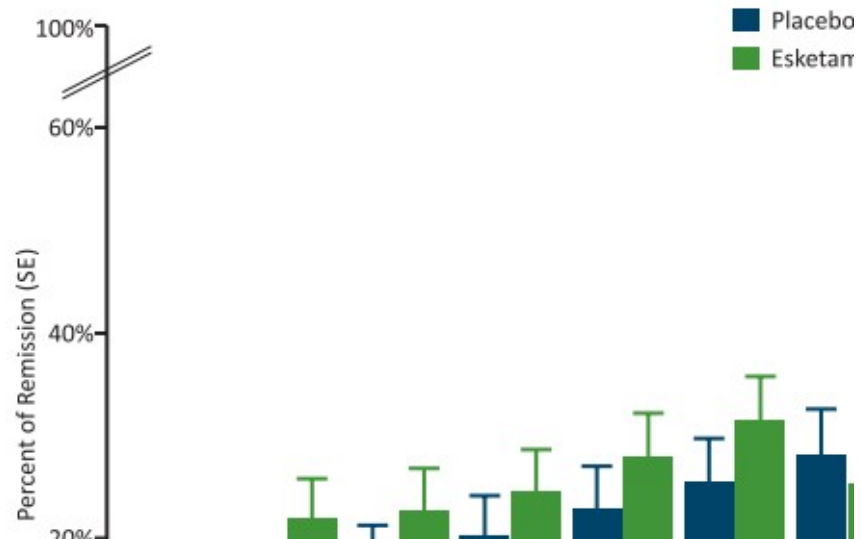
*Sisaldab patsiente, kelle annust vähendati talumatuse tõttu. Märkus: Negatiivne skoori muutus näitab paranemist.

Topeltperioodi ravifaasi lõpetanud ja jälgimisfaasi üle läinud patsientidel püsisid MADRSi üldskoorid madalad jälgimisfaasi kestel (Joonis 3).

Joonis 14. Vähimruudu keskmised muutused (±SE) MADRS-i üldskoori baasväärtusest topeltperioodi ja jälgimisfaasis (MMRM; vaadeldud juhtumid)

	 <p>MADRS = Montgomery-Asbergi depressiooni hindamise skaala; MMRM = segamõju mudel, kasutades korduvaid mõõtmisi; SE = standardviga Märkused: negatiivne punktisumma muutus näitab paranemist. Jälgimisfaasis olid need patsiendid, keda raviti varem platseeboga, ja patsiendid, keda varem raviti esketamiiniga. Esketamiini 84 mg rühma kuuluvad patsiendid, kelle annust vähendati talumatuse tõttu.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Peamine sekundaarne tulemusnäitaja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGI-SS-r skoori muutus algväärtusest 24 tunnini peale esimest annust <p>Muud sekundaarsed tulemusnäitajad (mõõdetud 4 tundi ja 24 tundi pärast esimest annust ja topeltpimedas ravifaasi lõpuni [25. päev]):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depressiooni (MDD) remissioon (MADRS üldskoor ≤ 12) • CGI-SR-I vähenemine ja muutused FoST-s, arstide hinnangus ja patsiendi poolt hinnatud SIBAT-i tulemustes³ • MADRSi enesetapumõtted (punkt 10)
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>MADRS üldskoor ≤ 12</p> <p>Remissiooni saavutanud (MADRS üldskoor ≤ 12) patsientide protsent oli suurem esketamiini+standardravi rühmas kui platseebo+standardravi rühmas kõikides ajapunktides topeltpimedas ravifaasis (välja arvatud päev 18) (Joonis 15).</p> <p>Joonis 15. MADRS remissiooni määr topeltpimedas ravifaasis</p>

³ CGI-SR-I = Kliiniline üldmulje – vahetu enesetapu risk; FoST = suitsiidist mõtlemise sagedus; MADRS = Montgomery-Asbergi depressiooni hindamise skaala; SIBAT = enesetapumõtete ja käitumise hindamise tööriist.

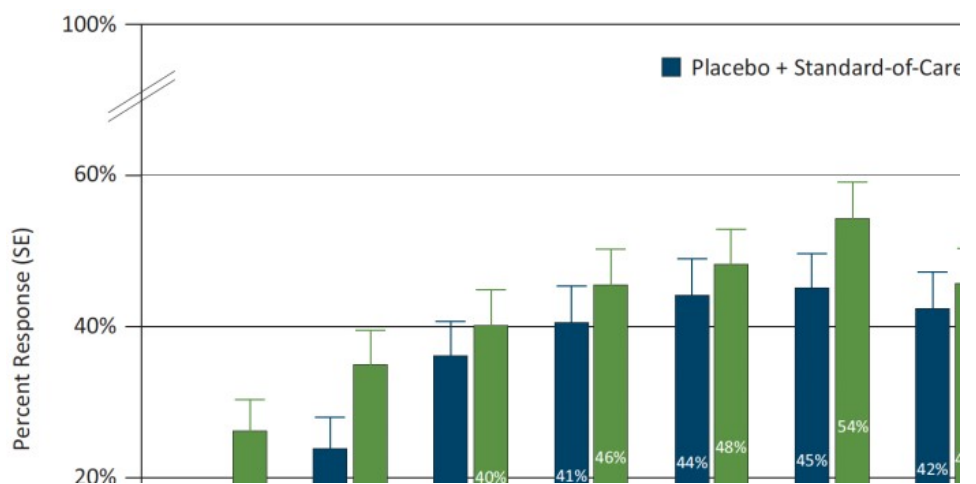


*Sisaldab patsiente, kelle annust vähendati talumatuse tõttu.

Märkus: Remissioon on defineeritud kui MADRS üldskoor ≤ 12 . Patsiendid, kes antud kriteeriumit ei täitnud või katkestasid enne ajapunkti ükskõik mis põhjusel, ei saavutanud remissiooni. MADRS = Montgomery-Asbergi depressiooni hindamise skaala.

Ravi erinevus (95% CI) uuringugruppide vahel oli 11,3% (1,83, 20,80) 24 tundi peale esimest doosi päeval 2 ja 10,2% (-2,58, 22,98) 4 tundi peale annust päeval 25. Vastuse määr oli esketamiini+standardravi rühma kasuks võrreldes platseebo+standardravi rühmaga kõikides ajapunktides (välja arvatud päev 25, 4 tundi peale annust; Joonis 16).

Joonis 16. MADRSi ravivastuse määr aja jooksul topeltpimedas ravifaasis



MADRS = Montgomery-Asbergi depressiooni hindamise skaala

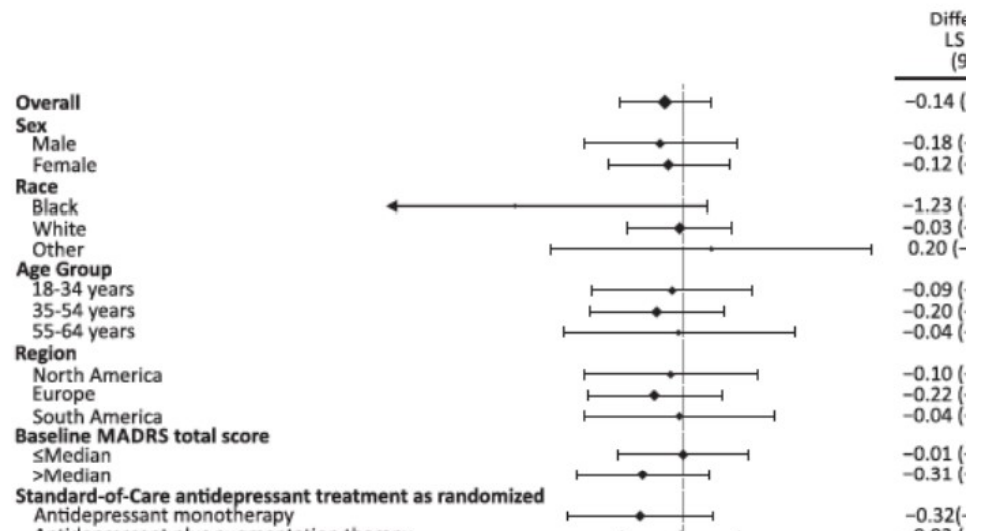
Märkused: ravivastus põhines MADRS-i üldskoori paranemisel $\geq 50\%$. Patsiendid, kes ei vastanud sellele kriteeriumile või lõpetasid ravi enne mis tahes põhjust ei peetud vastanuks. Esketamiini 84 mg rühma kuuluvad patsiendid, kelle annust vähendati talumatuse tõttu.

Samuti täheldati suitsidaalsuse raskusastme vähenemist mõlemas ravigrupis topeltpimedas ravifaasis lõpus.

Mõlema ravigrupi patsiendid kogesid suitsidaalsuse raskusastme kiiret vähenemist CGI-SS-r-iga hinnatuna (keskmine muutus algväärtusest 24 tundi pärast esimest annust: -1,0 punkti); ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust (2-poolne $P = 0,379$). 24-tunnises ajapunktis, ravi erinevus (LS keskmine erinevus, 95% CI) varasema enesetapukatsega patsientide alagrupis oli -0,22 (-0,64, 0,19) ja rohkem tõsisemate

depressiooni sümptomitega patsientide alagrupis oli $-0,31$ ($-0,79, -0,18$) (Joonis 17).

Joonis 17. „Forest Plot“ CGI-SS-r skoori jaoks: vähimruutude keskmine ravi muutuse erinevus algtasemest (95% CI) 24 tunnini pärast esimest annust alarühmade kaupa (ANCOVA LOCF)

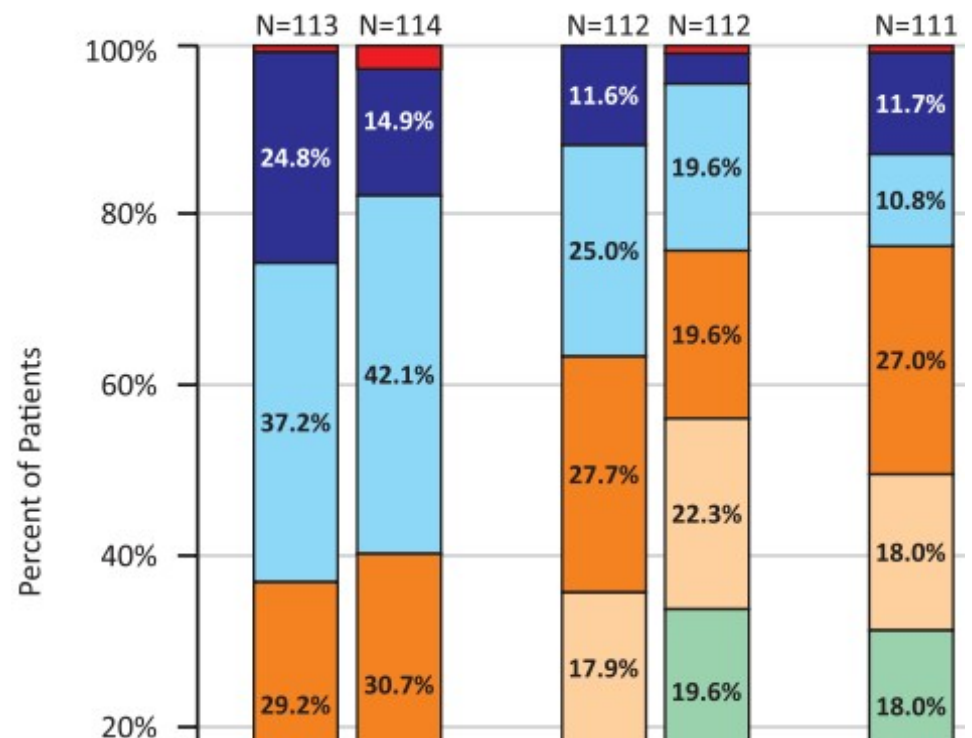


ANCOVA = kovariantsuse analüüs, CGI-SS-r = kliiniline üldmulje - suitsiidi raskusaste – täiendatud versioon, CI = usaldusvahemik, LOCF = viimane ülekantud vaatlus, LS = vähimruut

Märkused: esketamiini 84 mg rühma kuuluvad patsiendid, kelle annust vähendati talumatuse probleemide tõttu. CGI-SS-r hinnati 0-st (normaalne, üldse mitte suitsiidne) kuni 6-ni (kõige suitsiidsemate patsientide seas).

Suitsidaalsuse raskusaste paranes mõlemas ravigrupis topelpimeda ravi lõpus (Joonis 18).

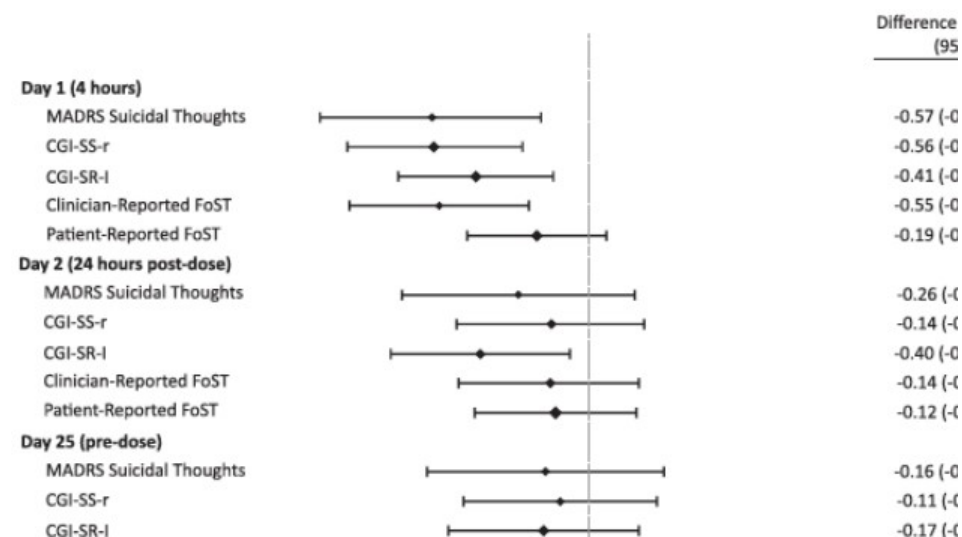
Joonis 18. CGI-SS-r skoori sageduse jaotus algtasemel, 4 ja 24 tundi pärast esimest annust ning 25. päeval (tähelestatud juhtumid)



* Sisaldab patsiente, kelle annust vähendati talumatuse tõttu. SOC, standardravi.

Suitsidaalsuse raskusaste oli madal jälgimisfaasi lõpus enamikel patsientidel mõlemas ravirühmas. Patsientide seas, kes lõpetasid topeltpimedat ravi ja jätkasid jälgimisfaasis (tähelestatud juhtumid), 86,3% (69/80) patsientidest esketamiini+standardravi rühmas ja 76,7% (66/86) platseebo+standardravi rühmas oli CGI-SS-r skoor 0 või 1 päeval 90, näidates, et patsient oli normaalne/küsitavalt suitsidaalne. Tulemused muude suitsidaalsuse indeksite kohta on toodud Joonisel 19.

Joonis 19. Ravi erinevus CGI-SS-r ja teistes suitsiidsuse indeksites topeltpimedat ravifaasi ajal (ANCOVA LOCF)



ANCOVA = kovariantsuse analüüs, CGI-SR-I = kliiniline üldmulje - vahetu enesetapurisk; CGI-SS-r, kliiniline üldmulje – enesetapu raskusaste – täiendatud versioon; CI = usaldusintervall; LOCF = viimane ülekantud vaatlus, LS = vähimruudud, FoST, suitsiidimõtlemise sagedus; MADRS, Montgomery-Åsbergi depressiooni hindamise skaala.

Märkused: esketamiini 84 mg rühma kuuluvad patsiendid, kelle annust vähendati talumatuse probleemide tõttu.

Ohutuse ülevaade

Kõrvaltoimed

Topeltpimedat ravifaasi jooksul kõige sagedamini teavitatud kõrvaltoimed on toodud Tabelis 9 (jälgimise faasis kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed Tabelis 10).

Tabel 9. Kokkuvõtte topeltpimedas faasis kõige sagedamini teavitatud^a ravi kõrvaltoimetest.

	Number (%)
	Placebo + standard of care n = 113
Dizziness	21 (18.6)
Dissociation	9 (8.0)
Nausea	16 (14.2)
Dysgeusia	18 (15.9)
Somnolence	12 (10.6)
Headache	26 (23.0)
Paresthesia	7 (6.2)
Vomiting	5 (4.4)
Anxiety	7 (6.2)
Vision blurred	6 (5.3)
Sedation	3 (2.7)
Paresthesia oral	3 (2.7)
Euphoric mood	1 (0.9)
Hypoesthesia	1 (0.9)
Nasal discomfort	9 (8.0)
Constipation	1 (0.9)
Depersonalization/ derealization disorder	0
Insomnia	11 (9.7)

^a Kõige sagedamini teatatud on määratletud kui ≥5% patsientidest mõlemas ravigrupis topeltpimedas faasis. Sündmused on esitatud kahanevas järjekorras esketamiini rühmas.

Tabel 10. Kokkuvõtte jälgimise faasis kõige sagedamini teavitatud^a ravi kõrvaltoimetest.

	Nui
	Placebo + Standard-of-Care N = 94
Patients with ≥1 adverse events	55 (58.5)
Anxiety	9 (9.6)
Insomnia	7 (7.4)

a. Kõige sagedamini on määratletud kui ≥5% kummagi ravigrupi patsientidest. Esitatakse sündmusi esketamiini rühmas kahanevas järjekorras.

b. Hõlmab patsiente, kelle annust vähendati talumatuse tõttu.

c. See ravi määrati topeltpimedas faasis. Jälgimisfaasis patsiente raviti ainult tavapäraste antidepressantidega.

Enamik sündmusi esketamiin + standardravi (89,1%) ja platseebo + standardravi (68,0%) rühmades esinesid intranasaalsete manustamispäevade jooksul ja enamik neist (vastavalt 94,9% ja 84,9%) lahenes samal päeval, kui nad algasid.

13 esketamiiniga ravitud patsiendil (11,4%) vähendati talumatuse tõttu annust 56 mg-ni. Uuringu käigus surmajuhtumitest ei teatatud. Tõsised

kõrvaltoimed on toodud Tabelites 11 ja 12.

Tabel 11. Ravist tulenevate tõsiste kõrvaltoimete^a kokkuvõte topeltpimesdas faasis

	Num
	Placebo + Standard-of-Care N = 113
Patients with ≥ 1 serious adverse events	6 (5.3)
Suicide attempt	3 (2.7)
Suicidal ideation	2 (1.8)
Depersonalization/derealization disorder	0

a. Sündmused esitatakse esketamiini rühmas kahanevas järjekorras.

b. Hõlmab patsiente, kelle annust vähendati talumatuse tõttu.

c. Lisaks üks patsient, kes katkestas uuringu pärast esimest annust (vererõhu tõusu tõttu), proovis sooritada enesetapukatset päeval, mis oleks olnud 26. päev. Patsiendil oli anamneesis enesetapukatse.

Tabel 12. Kokkuvõte tõsistest kõrvaltoimetest jälgimisfaasis

	Num
	Placebo + Standard-of-Care N = 94
Patients with ≥ 1 serious adverse events	12 (12.8)
Suicide attempt	1 (1.1)
Suicidal ideation	3 (3.2)
Acute stress disorder	0
Hemothorax	0
Major depression	0
Depression suicidal	2 (2.1)
Encephalopathy	1 (1.1)

a. Sündmused esitatakse esketamiini rühmas kahanevas järjekorras.

b. Hõlmab patsiente, kelle annust vähendati talumatuse tõttu.

c. See ravi määrati topeltpimesdas faasis. Jälgimisfaasis raviti patsiente ainult tavapäraste antidepressantidega.

d. Sündmused toimusid uuringu päevadel 30., 36., 49. ja 86..

Kaksteist patsienti katkestas intranasaalse uuringuravimi tarvitamise ennetähtaegselt kõrvalnähu tõttu: 9 patsienti (7,9%) esketamiin + standardravi rühmas (dissotsiatsiooni tõttu [2 patsienti], posturaalne peeringlus, vererõhu tõus, suu paresteesia, depersonaliseerimise / derealiseerumise häire [kumbki 1 patsient], iiveldus ja oksendamine [mõlemad sündmused 1 patsiendil], depersonaliseerimise / derealiseerumise häire, iiveldus ja kurguärritus (kõik 3 sündmust 1 patsiendil), ebamugavustunne ninas ja düspepsia [mõlemad juhtumid 1 patsiendil]) ja 3 patsienti (2,7%) platseebo + standardravi grupis (perikardi efusioon ja suitsiidne depressioon [kumbki 1 patsient] ning arütmia ja

	<p>pneumotooraks [mõlemad sündmused 1 patsiendil]).</p> <p>Topeltpimesdas ravifaasis suitsiidiga potentsiaalselt seotud kõrvaltoimetest teatanud patsientide arv oli ravirühmade vahel tasakaalus (10 patsienti igas ravigrupis; 3 patsienti grupis, kes teatasid enesetapukatset). Järeldaasi ajal, kui patsiendid said ainult tavalist standardravi ja mitte uuringuravimeid, teatasid 9 patsienti igas ravirühmas suitsiidiga seotud sündmustest. Neli patsienti, keda oli varem ravitud esketamiin + standardraviga, ja üks patsient, keda oli varem ravitud platseebo + standardraviga, üritasid enesetappu jälgimisfaasis. Nende enesetapukatsete esinemine jälgimisfaasis oli hajutatud üle jälgimisfaasi ilma nähtava mustrita, mis oleks viidanud tagasilangusele. Uuringu ajal enesetappu proovinud 11 patsiendist kuuel oli varasem enesetapukatse.</p>
--	--

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> • Psühhiaatrilised häired – dissotsiatsioon • Närvisüsteemi häired – peeringlus, peavalu, somnolentsus, düsgeusia, hüpoesteesia • Kõrva ja labürindi kahjustused – vertiigo • Seedetrakti häired – iiveldus, oksendamine • Uuringud – vererõhu tõus
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> • Psühhiaatrilised häired – ärevus, eufooriline meeleolu, segasusseisund, derealisatsioon, ärrituvus, hallutsinatsioonid, kaasa arvatud nägemishallutsinatsioonid, agiteeritus, illusioonid, paanikahoog, muutunud ajataju • Närvisüsteemi häired – paresteesia, sedatsioon, treemor, vaimne häire, letargia, düsartria, tähelepanuhäire • Silma kahjustused – hägune nägemine • Kõrva ja labürindi kahjustused – tinnitus, hüperakuusia • Südame häired – tahhükardia • Vaskulaarsed häired – hüpertensioon • Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired – ebamugavustunne ninas, kurguärritus, orofarüingealne valu, nina kuivus, kaasa arvatud koorikud ninas, nina kihelus • Seedetrakti häired – suu hüpoesteesia, suukuivus • Naha ja nahaaluskoe kahjustused – hüperhidroos • Neerude ja kuseteede häired – pollakisuuria, düsuuria, urineerimistung • Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid – ebatavaline tunne, joobnud tunne, jõuetus, nutmine, kehatemperatuuri muutuse tunne

Masked kõrvaltoimed	-
Võimalikud tüsistused	-
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i> <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamise ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>	
<p>Enamik esketamiini kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes oli kerge kuni mõõduka raskusastmega. Enamik kõrvaltoimed esinesid manustamise järgselt samal päeval ning möödusid samal päeval. Üheks kõige sagedamaks esketamiini psühholoogiliseks kõrvaltoimeks oli dissotsiatsioon (27%) – selle sümptomid lahenesid tüüpiliselt 1,5 tunniga pärast annustamist ja raskusaste enamasti vähenes aja jooksul korduvatel annustamisel.</p> <p>Depressiooni seostatakse suitsiidimõtete, enesevigastamise ja enesetappude (suitsidaalse käitumise) ohu sagenemisega. See oht võib püsida kuni ravimi kliinilise toime märgatava avaldumiseni, seetõttu tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Üldine kliiniline kogemus näitab, et haiguse taandumise varajastes etappides võib suitsiidioht suureneeda. Patsientidel, kellel on esinenud suitsidaalset käitumist või kellel esineb märkimisväärselt väljendunud suitsiidimõtteid enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem oht suitsiidimõtete või -katsete tekkeks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p>	
<p>Ei kohaldata</p>	

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Tervishoiuteenus	Kood 7609	Elekterkrampravi seanss ehk EKR (ECT) (vajalik anesteesia)
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i></p>		

Olemasolevad juhised pakuvad piiratud juhiseid MDD ja suitsiidimõtete/-käitumisega patsientide käsitlemiseks ja sisaldavad soovitusi enesetapakäitumisega patsientide ja enesetapuriskiga MDD-ga patsientide ravimiseks ning antidepressantravi kohta multidistsiplinaarses ravikuuris.

Ravijuhised:

- Euroopa Psühhiaatrite Assotsiatsioon (Wasserman et al., 2012)
- Saksamaa Psühhiaatria Assotsiatsioon (DGPPN, 2012)
- Briti Psühhofarmakoloogia Assotsiatsioon (Cleare et al., 2015)
- Bioloogilise Psühhiaatria Seltside Maailma Föderatsioon (Bauer et al., 2013)

Euroopa Psühhiaatrite Assotsiatsiooni (EPA) ravijuhistes rõhutatakse farmakoloogilise ravi olulist rolli ägeda psühholoogilise stressi vähendamisel ja soovitab ägedate psühhiaatriliste sümptomite vähendamiseks kohest ravi alustada. Ägeda suitsiidikriisiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja neid ei tohi jätta üksi. Tagasi koju minnes võivad hospitaliseeritud patsientidel tekkida tõsised enesetapumõtted ja ebamugavustunne ning neile tuleb rakendada järelmeetmeid (Wasserman et al., 2012). Soovitused all.

Saksamaa Psühhiaatria Assotsiatsiooni (DGPPN) 2012. aastal avaldatud riiklik haiguste ravijuhend unipolaarse depressiooni kohta esitas soovitud suitsidaalse riski maandamiseks unipolaarse depressiivse häirega täiskasvanud patsientidel. Juhised ja soovitud all.

Suurbritannia Psühhofarmakoloogia Assotsiatsioon (BAP) avaldas antidepressantidega depressioonihäirete ravimise ravijuhised (patsientidele, kelle MADRS-skoor on >20), mis on seotud MDD ja enesetapumõtete/-käitumisega patsientidega, soovitud all. Tõendus põhise tasemed:

Soovituse hinne		Tõendite tase
A	Põhineb otseselt I kategooria tõenditel	Tõendite tase I: <ul style="list-style-type: none"> • Randomiseeritud kontrollitud uuringute metaanalüüsid • ≥1 suur, kvaliteetne randomiseeritud kontrollitud uuring • ≥1 väiksem, replitseeritud randomiseeritud kontrollitud uuring
B	Põhineb otseselt II kategooria tõenditel või I kategooria tõendite ekstrapoleeritud* soovitustel	Tõendite tase II: <ul style="list-style-type: none"> • Väikesed replitseerimata randomiseeritud kontrollitud uuringud • ≥1 kontrollitud uuring ilma randomiseerimiseta või tõendid ≥1 muud tüüpi kvaas-eksperimentaalsest uuringust
C	Põhineb otseselt III kategooria tõenditel või I või II kategooria tõendite ekstrapoleeritud* soovitustel	Tõendite tase III: <ul style="list-style-type: none"> • mitte-eksperimentaalsete kirjeldavate uuringute tõendid, näiteks kontrollimata, võrdlevad, korrelatsiooni- ja juhtumikontrollitud uuringud
D	Põhineb otseselt IV kategooria tõenditel või I, II või III kategooria tõendite ekstrapoleeritud* soovitustel	Tõendite tase IV: <ul style="list-style-type: none"> • Tõendid ekspertkomisjoni aruannetest või arvamustest ja / või tunnustatud ametiasutuste kliinilised kogemused
S	Hea tava standard	-

Bioloogilise Psühhiaatria Seltside Maailma Föderatsioon avaldas juhised unipolaarsete depressiivsete häirete bioloogiliseks raviks suitsiidse depressiooniga patsientide kohta, soovitud all.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. Euroopa Psühhiaatrite Assotsiatsioon (Wasserman et al., 2012)	2012	<p><u>Suitsiidipatsiendi käsitlemine ägeda suitsiidikriisi korral:</u> Akuutselt suitsidaalset patsienti tuleb kohe hinnata ja ravida ägedate psühhiaatriliste sümptomite suhtes nagu ärevus, erutus, unetus, depressioon. Esmane eesmärk peaks olema patsiendi ohutus ja tuleks arvestada haiglaraviga. Patsient peaks olema motiveeritud kaasama raviplaani pereliikmeid ja vajadusel sotsiaalteenuseid. Viivitamatult rakendada raviplaani, mis keskendub ägedate psühhiaatriliste sümptomite vähendamisele ja antidepressandi monoterapiat võib vähendada enesetapuriski depressiivse episoodi ajal.</p> <p><u>Suitsidaalse patsiendi psühhofarmakoloogilised ja muud bioloogilised ravimeetodid:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Farmakoloogiline ravi ja kognitiivne käitumisteraapia on tõendus põhised meetodid pikaajalise suitsiidiriski vähendamiseks. Muud psühholoogilised ravimeetodid näitavad paljutõotavaid tulemusi, kuid on vaja veel uuringuid. - Juhistes viidatud kontrollimatud, randomiseerimata kliinilised ja epidemioloogilised uuringud näitavad, et suitsiidi risk on vähenenud patsientide seas, kes on saanud pikaajalist antidepressantravi võrreldes ravita depressiooniga patsientidega. - Antidepressantidega ravitud depressiooniga patsientide suitsiidikäitumise risk on endiselt kõrge antidepressantravile mitte vastanud patsientidel. Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid ja serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid ei oma sedatiivset potentsiaali ja võivad põhjustada erutust. Teised randomiseeritud uuringud leidsid, et antidepressantravi võib suurendada enesetapuriski alla 25-aastastel patsientidel. Antidepressantravi kõrvaltoimeid tuleb hoolikalt jälgida. 	-

		<p>- Kuna ärevus, unetus ja psühhootilised tunnused ägeda kriisi ajal märgatavalt suurenevad, võib vajalik olla lühiajaline täiendava ravimi koos anksiolüütikumidega, nagu bensodiasepiinid ja unerohud, kuni rahutuse ja agitatsiooni lõppemiseni. Vältida tuleb tritsüklilisi antidepressante ja muid motivatsiooni suurendavaid antidepressante, kuna need võivad suurendada enesetapuriski.</p> <p><u>Ravimeeskond:</u> Alati on eelistatud multidistsiplinaarsed ravimeeskonnad, kuhu kuuluvad psühhiaater ja muud spetsialistid, nagu psühholoog, sotsiaaltöötaja ja tegevusterapeut, kuna farmakoloogilise, psühholoogilise ja sotsiaalse rehabilitatsiooni integreerimine on soovitatav eelkõige kroonilise suitsidaalsusega patsientidele.</p>	
<p>2. Saksamaa Psühhiaatria Assotsiatsioon (DGPPN, 2012)</p>	2012	<p><u>Haiglaravi:</u> tuleb kaaluda patsientidel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kellel on äge suitsiidirisk • kes vajavad pärast enesetapukatset arstiabi • kes vajavad oma depressiivse häire tõttu intensiivset psühhiaatrilist või psühhoterapeutilist ravi • kui suitsidaalsuse püsimise kohta ei saa muidu piisavalt usaldusväärset hinnangut • kui stabiilset terapeutilist suhet ei saa luua ja inimesel on vaatamata esmasele ravile äge suitsiidirisk 	(B ehk soovitus)
		<p><u>Antidepressandid:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antidepressante ei tohiks kasutada ägeda suitsiidi spetsiifilises ravis • Antidepressante võib endiselt kasutada suitsiidiga patsientidel nende depressiooni raviks vastavalt üldistele soovitudele • Suitsidaalsetel patsientidel tuleb antidepressandid valida vastavalt nende riski ja kasu suhetele (surmavad ravimid suurtes annustes, suurenenud agitatsioon varases faasis) 	<p>(B ehk soovitus)</p> <p>(0 ehk soovitus on lahtine)</p> <p>(Kliiniline konsensuspunkt)</p>
		<p><u>Meeleolu stabilisaatorid:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Suitsidaalsete patsientide ägenemise profülaktikaks tuleks kaaluda liitiumravimi kasutamist, et vähendada enesetapu toiminguid (enesetapukatset ja enesetapp) 	(A ehk tugev soovitus)

		<p><u>Muud ained:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Suitsiidiriskiga patsientidel võib kaaluda bensodiasepiinide akuutset ravi (võimaluse korral <14 päeva) Suitsiidipatsientidel, kellel on psühhootiliste tunnustega depressioon, tuleb antidepressante täiendada antipsühhootikumiga 	<p>(0 ehk soovitus on lahtine)</p> <p>(B ehk soovitus)</p>
		<p><u>Psühhoteraapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kriisi sekkumise või psühhoteraapia lühiajaline eesmärk ägeda suitsiidi korral on intensiivne kontakt ning aktiivne, viivitamatu toetamine ja leevendamine kuni kriisi vaibumiseni. Püsiv terapeutiline suhe võib aidata ennetada enesetappu Suitsiidipatsientidel, kellel on depressiooniepisood, tuleks kaaluda psühhoteraapiat, keskendudes esmalt suitsiidile 	<p>(avaldus)</p> <p>(B ehk soovitus)</p>
		<p><u>Järelhooldus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Enesetapu tõttu haiglasse sattunud patsientide järelravi peaks olema kavandatud lühiajaliselt, kõige rohkem 1 nädal pärast väljakirjutamist, sest edasiste suitsiidide oht on maksimaalne pärast väljakirjutamist Suitsiidi tõttu haiglasse sattunud patsientidega, kes peale väljakirjutamist ei pea kinni järelkontrollist, tuleb enesetapu või enesevigastamise riski hindamisest otse ühendust võtta 	<p>(A ehk tugev soovitus)</p> <p>(A ehk tugev soovitus)</p>
<p>3.Suurbritannia Psühho-farmakoloogia Assotsiatsioon</p> <p>(Cleare et al., 2015)</p>	2015	<p><u>Mittefarmakoloogilised ravimeetodid:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Depressiooni ravimeetodite ja muude ravimeetodite valimisel tuleb lähtuda tõendusbaasist, patsiendi individuaalsetest omadustest, patsiendi valikust ja ravi kättesaadavusest Psühholoogilisi ja käitumuslikke ravimeetodeid peaksid rakendama asjakohase väljaõppega praktikud, järgides tõenduspõhist efektiivsust <p>Raske depressiooni korral:</p> <ul style="list-style-type: none"> Psühholoogilist ega käitumuslikku ravi ei soovitata ainsa ravina Rutiinselt kaaluda kognitiiv-käitumisteraapiat või käitumusliku aktiveerimise lisamist antidepressantravile Terapeudid, kes kasutavad psühholoogilisi ja käitumuslikke tehnikaid, 	<p>(S)</p> <p>(S)</p> <p>(B)</p> <p>(A)</p> <p>(B)</p>

		<p>peavad olema depressiooni ravi kogemustega</p> <p>Elekterkrampravi (EKR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • esmaseks raviks depressiooni korral kiireloomulistes ja hädaolukordades, näiteks: depressiivne stuupor; suur enesetapurisk; äärmuslik distressi tase; ja kehv vedeliku tarbimine (C) • eelistatud valik on kahepoolne EKR (B) • järgnema peaks farmakoteraapia, et vähendada ägenemise või kordumise riski (A) 	
		<p>Farmakoloogiline ravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaaluda liitiumi lisamist antidepressantidele kõrge enesetapuriskiga patsientidel (A) • Sobitada valitud antidepressant patsiendi individuaalsete vajadustega nii palju kui võimalik võttes arvesse tõenäolisi lühi- ja pikaajalisi mõjusid (S) • Spetsiaalsete tegurite puududes valige antidepressandid, mis üleannustamise korral on paremini talutavad ja ohutumad; (S) • Enim tõendeid on SSRI-de kohta, mis koos teiste uuemate antidepressantidega on esimese rea valikud (D) <p>Antidepressante soovitatakse esmase ravina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mõõdukas ja raske depressioon täiskasvanutel sõltumata keskkonnateguritest ja depressiooni sümptomite profiilist (A) • 2 aastat või kauem püsinud depressioon sõltumata raskusastmest (A) <p>Raskemini haigete patsientide puhul ja muudes olukordades, kus efektiivsuse maksimeerimine on suurema kaaluga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klomipramiin (B) • venlafaksiin (≥ 150 mg) (B) • estsitalopraam (20 mg) (B) • sertraliin (B) • amitriptüliin (C) • mirtasapiin (C) <p>Antidepressantide valimise muud tegurid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patsiendi eelistus (B) • varasem ravivastus konkreetsele ravimile (D) 	

		<ul style="list-style-type: none"> • varem kasutatud ravimi taluvus ja kõrvaltoimed • tõenäoline kõrvaltoimete profiil • üleannustamisel madal letaalsus, kui üleannustamine anamneesis või selle tõenäosus • samaaegne haigus või seisund, mis võib muuta antidepressandi kahjulikumaks või halvemini talutavaks • samaaegne ravim, mis võib omada koostoimet antidepressandiga 	(D) (C) (D) (C) (C)
4. Bioloogilise Psühhiaatria Seltside Maailma Föderatsioon (Bauer et al., 2013)	2013	<ul style="list-style-type: none"> • Kui patsiendil on enesetapumõtted või kavatsused, on vajalik hoolikas jälgimine ja eriarstiabi ning soovitatav on vastuvõtt psühhiaatriaosakonda. Võib osutada vajalikuks haiglasse võtmine ilma patsiendi nõusolekuta. Tuleb alustada kohest ja intensiivravi, mis peaks hõlmama farmakoteraapiat ja psühhoteraapiat psühhosotsiaalsete teguritega • Pole spetsiifilisi, kiiresti toimivaid suitsiidivastaseid ravimeid, kuid bensodiasepiinide lisamine ravistrateegiasse võib parandada lühiajalist kontrolli suitsiidide üle. Liitium on näidanud efektiivsust suitsiidikatse ja lõpetatud enesetapu ennetamisel profülaktiliselt manustatuna; Siiski pole teada, kus liitiumil on akuutne suitsiidivastane toime • Raske depressiooniga patsientide puhul, kellel on oht ravimite üleannustamiseks, on arstidel soovitatav välja kirjutada piiratud kogus (nt kord nädalas) potentsiaalselt surmavaid antidepressante ja sellist antidepressanti, mis on suhteliselt ohutu üleannustamise korral • Meditsiiniliste otsuste tegemisel tuleks võimalikke riske hoolikalt tasakaalustada antidepressantravi kasulikkusega. Ravi alustamisel on soovitatav arvestada individuaalse mineviku, sealhulgas enesetapu-käitumise riskifaktoritega, ja patsienti hoolikalt jälgida (nt igal nädalal esimestel ravinädalatel) 	Kliiniline konsensus

Lisaks on Spravato (esketamiin) riiklikult soovitatud Rootsis ([https://janusinfo.se/download/18.13de125317a50669b3a54599/1625051143899/Esketamin-\(Spravato\)-210630.pdf](https://janusinfo.se/download/18.13de125317a50669b3a54599/1625051143899/Esketamin-(Spravato)-210630.pdf)) mh kasutamiseks psühhiaatriliste hädaolukordade puhul:

kasutada Spravatot erijuhtudel ja pärast hoolikat kaalumist lühiajalise ravina koos suukaudse antidepressandiga raske depressiooni korral, kui esineb psühhiaatriline hädaolukord, ja kui muud ravi sellistes olukordades ei peeta sobivaks.

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.
Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Ainsaks tõenduspõhiseks alternatiivseks raviviisiks raske depressiooni korral võib lugeda **elekterkrampraviravi (EKR)**. Tõenduspõhised võrdlusuuringud EKR-iga hetkel puuduvad.

Esketamiin (Spravato®) on esimene ja ainus heakskiidetud ravim, mis on näidustatud depressiooni sümptomite kiireks vähendamiseks ägeda ja lühiajalise ravimina. **Esketamiin ravib ägedat kriisi, leevendades märkimisväärselt sümptomeid suitsiidimõtete/-käitumisega MDD-ga patsientidel, kuni jõutakse pikemaajalise ja tervikliku raviplaanini.**

Esketamiin on N-metüül-d-asparagiinhappe (NMDA) retseptori mitteselektiivne ja mitte-konkureeriv antagonist, mis teeb sellest esimese uudse toimemehhanismiga antidepressandi, mis on heaks kiidetud viimase 30 aasta jooksul.

Kiire toime algus

Esketamiin vähendab depressiivseid sümptomeid 24 tunni jooksul ja kutsub kiiresti esile remissiooni, pakkudes seega olulist leevendust depressioonisümptomitele ägeda kriisi kriitilistel tundidel ja päevadel (Canuso, 2019; Fu, 2020; Ionescu, 2021). ASPIRE uuringud näitasid, et **esketamiiniga ravitud patsientidel ilmnes depressioonisümptomite vähenemine juba 4. tunnil pärast esimest annust** (Canuso, 2019). Esketamiini efektiivsus depressioonisümptomite kiires vähendamises ei olnud sõltuv kasutatava standardravi antidepressandi tüübist, bensodiasepiinide samaaegsest kasutamisest, haiguse tõsidusest ja varasemast enesetapukatsest (Canuso, 2019).

Remissiooni saavutamine

ASPIRE uuringutes saavutasid 24 tunni jooksul remissiooni (määratletud kui MADRS-i üldskoor ≤12) rohkem patsiente esketamiini rühmas kui standardravi rühmas: vastavalt 20,4% vs 9,8%. **Remissiooni määr suurenes jätkuvalt ajas: ravifaasi lõpus oli remissioonimäär esketamiini rühmas 42,0% ja standardravi rühmas 30,7%** (Canuso, 2019). Lisaks saavutasid esketamiiniga ravitud patsiendid stabiilse remissiooni (määratletud kui MADRS-i üldskoor ≤12 vähemalt kahel järjestikusel visiidil) vähem kui poole ajaga kui standardraviga ravitud patsiendid (keskmine aeg: 23 vs 50 päeva).

Ohutus

Lisaks tõestatud efektiivsusele on esketamiinil etteaimatav ja hallatav ohutusprofiil. Enamik ASPIRE I ja II uuringute ajal ilmnenu kõrvaltoimeid olid kerge kuni keskmise raskusega, mööduva iseloomuga ning lahenesid annustamise päeval (Fu, 2020; Ionescu, 2021).

Kokkuvõte

Enesetapumõtete või -käitumisega patsiendid on haavatav ja raskesti ravitav patsiendigrupp. Esketamiin on oluline ravivalik selliste patsientide jaoks, pakkudes kiiret sümptomite leevendust ägeda kriisi kriitiliste varajaste tundide ja päevade ajal.

Esketamiini 4-nädalane akuutravi kuur annab ravimeeskonnale võimaluse paika panna pikaajaline raviplaan. Uue antidepressantravi alustamisel ei ilmne toime koheselt, seega katab esketamiini akuutravi selle perioodi, mil oodatakse uue määratud ravi toime avaldumist.

Esketamiini akuutravi omab potentsiaali parandada patsientide, nende perekondade ja hooldajate elu.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Otsuse määrata ravi ninasisese esketamiiniga peab tegema psühhiaater.

Esketamiini akuutse episoodi ravikuuri kestus on 4 nädalat ning sel perioodil manustatakse esketamiini kaks korda nädalas annuses 84 mg. Talumatuse korral võib psühhiaater vähendada annuse 56 mg-ni.

1 manustamiskord hõlmab patsiendi seisundi hindamist tervishoiutöötaja poolt enne ravimi manustamist, ravimi ninasisest manustamist tervishoiutöötaja vahetu järelevalve all, 2-3 spreipakendit (vastavalt 56 mg või 84 mg annuse saamiseks), manustamisjärgset jälgimisperioodi patsiendi seisundi jälgimisega tervishoiutöötaja poolt, teenuse dokumenteerimist.

Hindamine enne ravi

Enne ninasisese esketamiini manustamist tuleb tervishoiutöötaja poolt hinnata patsiendi üldist tervislikku seisundit, küsitleda võimalike tervisekaebuste osas ja mõõta vererõhku (ajakulu kuni 25 min). Kui ravigeelselt on vererõhk tõusnud, tuleb kaaluda vererõhu lühiajalise tõusuga seotud riske ja ravist Spravatoga saadavat kasu. Spravatot ei tohi manustada, kui vererõhu tõus või intrakraniaalse rõhu tõus põhjustab tõsist riski.

Kliiniliselt oluliste või ebastabiilsete kardiovaskulaarsete või respiratoorsete seisunditega patsientide puhul on vajalikud täiendavad ettevaatusabinõud. Neile patsientidele tuleb ninasisest esketamiini manustada tingimustes, kus on käepärast sobivad elustamisvahendid ning kardiopulmonaalse elustamise pädevusega tervishoiutöötajad.

Esketamiini ninasisene manustamine

Ninasisene esketamiin on ainult nasaalseks manustamiseks. Ninapihusti on ühekordselt kasutatav seade, millega saab manustada kahe pihustusena kokku 28 mg esketamiini (üks pihustus ühe ninasõõrme kohta). Ravimi kadude vältimiseks ei tohi pihusti pakendit enne kasutamist eelnevalt pumbata. Seade on mõeldud patsiendi poolt endale manustamiseks tervishoiutöötaja järelevalve all, kasutades kas 1 pihusti (28 mg annuse saamiseks), 2 pihustit (56 mg annuse saamiseks) või 3

pihustit (84 mg annuse saamiseks), pidades iga seadme kasutamise järel 5-minutilise puhkepausi.

Patsiendid peavad ninasise esketamiini manustamise ajal istuma nii, et pea oleks 45-kraadise nurga all kuklasse kallutatud. Ninasise esketamiini manustamine peab toimuma tervishoiuasutuses ja tervishoiutöötaja järelevalve all, pidades silmas vererõhu ja dissotsiatiivsete mõjude potentsiaali, jälgides seda pärast manustamist, kuni meditsiinilise hinnangu alusel on patsient valmis lahkuma.

Kui patsient aevastab kohe pärast ravimi manustamist, ei ole uut spreipakendit vaja kasutada.

Kui ravim manustatakse ühte ja samasse ninasõõrmesse, ei ole uut spreipakendit vaja kasutada.

Jälgimine pärast manustamist

Patsiendile peab olema tagatud jälgimise ajaks privaatne istumis- ja lamamisvõimalusega ruum või eraldatud ruumiosa. Esketamiini ninasise manustamise järgselt tuleb mõõta vererõhku ligikaudu 40 minuti pärast ja edaspidi vastavalt kliinilisele vajadusele. Sedatsiooni, dissotsiatsiooni ja vererõhu tõusu võimaluse tõttu peab tervishoiutöötaja patsiente jälgima, kuni patsiendi seisund on kliinilise hinnangu alusel stabiilne ja ta on valmis tervishoiuasutusest lahkuma (tavaliselt 1,5 tunni jooksul).

Lisandub teenuse osutamise dokumenteerimine teenuseosutaja poolt (5-10 min).

Ravi lõpetamine

Pärast 4-nädalast ravi ninasise esketamiiniga tuleb jätkata ravi suukaudse antidepressandiga kliinilise otsuse alusel.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Kõik tervishoiuteenust osutavad asutused, kellel on teenuse osutamiseks sobilikud tingimused ja valmisolek teenust osutada.
--	---

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Tervishoiuteenust saab osutada nii statsionaarselt, päevaravis kui ambulatoorselt.
--	--

7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Psühhiaatria, perearst, üldarst
--	---------------------------------

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	4-nädalase ravikuuri jaoks on vajalik 8 manustamiskorda (8 teenust).
--	--

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
---	--

Psühhiaater teeb otsuse raviks ninasiseselt manustatava esketamiiniga, määrab annuse ja manustamise sageduse, korrigeerib ravikuuri jooksul vajadusel raviannust ja sagedust ning teeb otsuse ravikuuri lõpetamiseks.

Teenuse osutamine peab toimuma tervishoiutöötaja järelevalve all. Ravimi manustamist juhendav ja teenuse osutamise ajal patsiendi seisundit jälgival tervishoiutöötajal peab olema kogemus vererõhu mõõtmisel ning ta peab olema teadlik esketamiini võimalikest kõrvaltoimetest ja nendest tuleneva riski vähendamisest.

Kliiniliselt oluliste või ebastabiilsete kardiovaskulaarsete või hingamisteede haigustega patsientide ravimisel peavad olema kättesaadavad elustamisvahendid ja kardiopulmonaalse elustamise alase väljaõppe saanud tervishoiutöötajad.

Teenuseosutajatele edastatakse riski minimeerimise materjalid ja viiakse läbi eelnev koolitus/juhendamine ravimi müügiloa hoidja poolt.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

- Sobilik privaatne ruum või eraldatud ruumi osa ravimi manustamise eelseks patsiendi läbivaatuseks, ravimi manustamiseks ja patsiendi jälgimiseks peale ravimi manustamist, kokku kuni kaks tundi.
- Vererõhu mõõtmiseade olemasolu annustamiskohas.
- Kliiniliselt oluliste või ebastabiilsete kardiovaskulaarsete või hingamisteede haigustega patsientide ravimisel peavad olema kättesaadavad elustamisvahendid ja kardiopulmonaalse elustamise alase väljaõppe saanud tervishoiutöötajad.
- Tervishoiutöötaja, kes juhendab ravimi manustamist ning hindab ja jälgib patsiendi seisundit enne ja peale ravimi manustamist, kokku keskmiselt kuni 2 tundi.
- Ruum ravimi nõuetekohaseks hoiustamiseks.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Kliinilise uuringu raames on esketamiini kasutatud, muidu ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Al. 2018 kliinilise uuringu raames
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ei ole kohane
8.6 Ravi tulemused Eestis	

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes	
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv	1

ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta			
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	100	8	800
2. aasta	170	8	1360
3. aasta	240	8	1920
4. aasta	300	8	2400
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Teenust vajavate patsientide arv on hinnatud peamise alternatiivravi – elekterkrampravi – kasutamise andmetest. Psühiaatrite Seltsi hinnangul tehakse EKR ravi akuutse psühhiaatrilist sekkumist vajava depressiooniseisundi puhul 10x vähem, kui on tegelik ravivajadus ning seetõttu oleksid EKR-ravi ja esketamiinravi teineteist täiendavad raviviisid. HK andmetel teostati EKR-ravi 2019 – 2020. aastatel meeleoluhäirete raviks hinnanguliselt 300 patsiendil aastas (EHK, 2021), 2021. aastal 2. novembri seisuga 230 patsiendil (EHK, 2021).</p> <p>Võrdluseks WHO uuringu „Enesetappude ja enesetapukatsete epidemioloogiline ülevaade Eestis“ raporti kohaselt registreeriti 2020. aastal 2762 ravijuhtu ning 1915 erinevate enesetapukatsetega seotud isikut (WHO, 2021). Lisanduvad patsiendid, kellel puuduvad enesetapu mõtted, kuid on akuutne raske depressioon.</p> <p>Lähtudes ülaltoodud andmetest peame prognoositud patsientide arvu tõenäoliseks.</p>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.</i>			
9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Psühhiaatri (kaug)vastuvõtt 2 korda: ravikuuri alustamisel ja lõpetamisel. Vajadusel lisandub psühhiaatri (kaug)vastuvõtt teadmata arv kordi, vastavalt patsiendi seisundile ja vajadusele. Koodid 3032, 3203 Kui esketamiini ravi ja psühhiaatri vastuvõttu osutatakse sama tervishoiuteenuse osutaja poolt, võivad nimetatud teenused kajastuda samal raviarvel.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad	EKR'le lisanduv anesteesia koodiga 2202 ja

<p>alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenususe <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenususte koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	Recovery koodiga 2112
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	Ei
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	Esketamiini ravi kasutuselevõtt ei tähenda uute ravijuhtude lisandumist
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasises jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenususte ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Psühhiaatri (kaug)vastuvõtt 2 korda: ravikuuri alustamisel ja lõpetamisel. Vajadusel lisandub psühhiaatri (kaug)vastuvõtt teadmata arv kordi, vastavalt patsiendi seisundile ja vajadusele. Koodid 3032, 3203</p> <p>Täiendavad samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenusused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenusused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	Vastavad uuringud puuduvad
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik</p>	Vastavad uuringud puuduvad

töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	
---	--

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Ravimi pakendi hind jääb samale tasemel, hind ei muutu

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügihooldajaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁴, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Kulu-efektiivuse mudel ei ole kohaldatav.

Tervisega seotud elukvaliteedi (HRQoL) hindamise ja kvaliteediga kohandatud eluaastate (QALY) arvutamise ja seotud mitmed meetodilised ja haigusespetsiifilised piirangud, mis võivad viia uue ravi väärtuse alahindamiseni (Pettitt 2016; Bala 2000). Järgmised piirangud põhjustavad Spravato väärtuse ebatäpse hinnangu MDD-PE-ga patsientide ravis:

- Kasulikkus näitajad ja QALY-d on ägedates tingimustes piiratud
- EQ-5D on üldine ega ole tundlik HRQoL muutuste suhtes MDD-PE patsientidel populatsioonis
- QALY mõõdik soosib elupäästvaid ravimeetodeid

Lisadokument lisatud taotluse juurde.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviisi on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Ei ole kohaldatav		

⁴ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Omaosaluse valmisolek puudub.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus

Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.

Ninasiseselt manustatava esketamiini kuritarvitamise, väärkasutamise ja kõrvaltoimetamise võimalus patsiendi poolt on minimeeritud, kuna manustamine toimub tervishoiutöötaja otsese järelevalve all.

Ninasiseselt manustatava esketamiini liig- ja väärkasutamise tõenäosus tervishoiutöötaja poolt on minimaalne.

12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus

Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.

Liigkasutamise võimalus on minimeeritud, kuna manustamine toimub tervishoiutöötaja otsese järelevalve all ja ravi on piiratud nelja nädalaga.

12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele

Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.

Isikutel, kellel on anamneesis ainete kuritarvitamine või sõltuvus, võib olla suurem risk esketamiini kuritarvitamiseks või väärkasutuseks. Enne esketamiini määramist tuleb hinnata iga patsiendi kuritarvitamise või väärkasutamise riski ning esketamiiniga ravi saavaid patsiente tuleb ravi kestel jälgida kuritarvitamise või väärkasutusega seotud käitumiste või seisundite kujunemise suhtes, sh ravimit nõudev käitumine.

Vähene ravikoostöövalmidus, puudulik motivatsioon, tervistkahjustavad eluviisid halvendavad ravi tulemust

12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine

Teenuse osutajad on tutvunud ninasiseselt manustatava esketamiini ohutu manustamise ja riskivähendamise meetmete juhenditega ning on neist aru saanud

Tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks ei ole vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine.

12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.

-

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberandjal koopiad.

- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., . . . ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, E. r. S. o. t. E. o. M. D. E. P. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(420), 21-27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x>
- American Psychiatric Association (APA). (2003). Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. *Am J Psychiatry*, 160(11 Suppl), 1-60.
- American Psychiatric Association (APA). (2013). Major Depressive Disorder. In (5th ed.). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.
- Ayuso-Mateos, J. L., Vázquez-Barquero, J. L., Dowrick, C., Lehtinen, V., Dalgard, O. S., Casey, P., . . . Wilkinson, G. (2001). Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry*, 179, 308-316. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.4.308>
- Ağargün, M. Y., Kara, H., & Solmaz, M. (1997). Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression. *J Clin Psychiatry*, 58(6), 249-251. <https://doi.org/10.4088/jcp.v58n0602>
- Bala MV, Zarkin GA. Are QALYs an appropriate measure for valuing morbidity in acute diseases? *Health Econ*. 2000;9(2):177-180
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Möller, H. J., & Disorders, W. F. o. S. o. B. P. T. F. o. U. D. (2013). 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*, 14(5), 334-385. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.804195>
- Blair-West, G. W., Cantor, C. H., Mellsop, G. W., & Eyeson-Annan, M. L. (1999). Lifetime suicide risk in major depression: sex and age determinants. *J Affect Disord*, 55(2-3), 171-178. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(99\)00004-x](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(99)00004-x)
- Borentain, S., Nash, A. I., Dayal, R., & DiBernardo, A. (2020). Patient-reported outcomes in major depressive disorder with suicidal ideation: a real-world data analysis using PatientsLikeMe platform. *BMC psychiatry*, 20(1), 384. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02758-y>
- Brown, G. K., Beck, A. T., Steer, R. A., & Grisham, J. R. (2000). Risk factors for suicide in psychiatric outpatients: a 20-year prospective study. *J Consult Clin Psychol*, 68(3), 371-377.
- Bruffaerts, R., Demyttenaere, K., Hwang, I., Chiu, W.-T., Sampson, N., Kessler, R. C., . . . Nock, M. K. (2011). Treatment of suicidal people around the world. *Br J Psychiatry*, 199(1), 64-70. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.084129>
- Canuso, C., Fu, D., & Ionescu, D. (2019). Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Adult Patients with Major Depressive Disorder at Imminent Risk for Suicide: Results from the Phase 3 Program. In American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) 58th Annual Meeting, Orlando, Florida.
- Chida, Y., Hamer, M., Wardle, J., & Steptoe, A. (2008). Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol*, 5(8), 466-475. <https://doi.org/10.1038/ncponc1134>
- Cleare, A., Pariante, C. M., Young, A. H., Anderson, I. M., Christmas, D., Cowen, P. J., . . . Meeting, M. o. t.

- C. (2015). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*, 29(5), 459-525. <https://doi.org/10.1177/02698811155581093>
- Courtet, P., Jaussent, I., Lopez-Castroman, J., & Gorwood, P. (2014). Poor response to antidepressants predicts new suicidal ideas and behavior in depressed outpatients. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24(10), 1650-1658. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.007>
- Cusin, C., & Dougherty, D. D. (2012). Somatic therapies for treatment-resistant depression: ECT, TMS, VNS, DBS. *Biol Mood Anxiety Disord*, 2, 14. <https://doi.org/10.1186/2045-5380-2-14>
- Dadiomov, D., & Lee, K. (2019). The effects of ketamine on suicidality across various formulations and study settings. *Ment Health Clin*, 9(1), 48-60. <https://doi.org/10.9740/mhc.2019.01.048>
- DGPPN. (2012). *S3-Guideline/National Disease Management Guideline Unipolar Depression*. In.
- Dold, M., Bartova, L., Fugger, G., Kautzky, A., Souery, D., Mendlewicz, J., . . . Kasper, S. (2018). Major Depression and the Degree of Suicidality: Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). *Int J Neuropsychopharmacol*, 21(6), 539-549. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy009>
- Eesti Haigekassa (EHK). Meditsiinilise tõendus põhise hinnang. Taotlus nr 1467. https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2021/1467_MTH_2021_avalik.pdf
- Eesti Rakendusuringute Keskus CentAR. (2021). Raviresistentse ja suitsiidse depressiooni levimus ning majanduslik mõju. In.
- Eurostat. (2018). *Key figures on Europe* (Statistics Illustrated, Issue).
- Fink, M., Kellner, C. H., & McCall, W. V. (2014). The role of ECT in suicide prevention. *J ECT*, 30(1), 5-9. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182a6ad0d>
- François, B., & Guignard, R. (2012). La dépression en France (2005-2010): prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population, baromètre santé 2010. *La Santé De L'homme*, 421, 43-45.
- 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>
- Hasin, D. S., Sarvet, A. L., Meyers, J. L., Saha, T. D., Ruan, W. J., Stohl, M., & Grant, B. F. (2018). Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*, 75(4), 336-346. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602>
- Hawton, K., Casañas I Comabella, C., Haw, C., & Saunders, K. (2013). Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord*, 147(1-3), 17-28. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.004>
- Holma, K. M., Melartin, T. K., Haukka, J., Holma, I. A., Sokero, T. P., & Isometsä, E. T. (2010). Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five-year prospective study. *Am J Psychiatry*, 167(7), 801-808. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09050627>
- Ionescu, D. F., Fu, D. J., Qiu, X., Lane, R., Lim, P., Kasper, S., . . . Canuso, C. M. (2021). Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*, (2021) 24 (1), 22-31. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068>
- 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.
- 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>
- Jünger, J., Schellberg, D., Müller-Tasch, T., Raupp, G., Zugck, C., Haunstetter, A., . . . Haass, M. (2005). Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 7(2), 261-267. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.05.011>
- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*, 34, 119-138. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>
- Kleinberg, A. (2014). Major depression in Estonia: prevalence, associated factors, and use of health services. In.

- Kuvadua, H., Beren, I., Starr, H., Sheehan, J., Kleinman, N., & Brook, R. (2020). The Impact of Major Depressive Disorder and Suicidal Ideation or Suicide Attempts on Caregivers: A Comparison of Direct and Indirect Costs Using Objectively Measured Real-world Data. In: American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) Annual Meeting.
- Kuvadua, H., Beren, I. A., Starr, H. L., Sheehan, J. J., Kleinman, N. L., & Brook, R. A. (2021). Direct and Indirect Costs Among Caregivers of Patients With Major Depressive Disorder and Suicidal Ideation or Suicidal Attempt. *Prim Care Companion CNS Disord*, 23(4).
<https://doi.org/10.4088/PCC.20m02893>
- Lasalvia, A., Zoppi, S., Van Bortel, T., Bonetto, C., Cristofalo, D., Wahlbeck, K., . . . Group, A. I. S. (2013). Global pattern of experienced and anticipated discrimination reported by people with major depressive disorder: a cross-sectional survey. *Lancet*, 381(9860), 55-62.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61379-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61379-8)
- 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>
- 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>
- Mitchell, P. M., Al-Janabi, H., Richardson, J., Iezzi, A., & Coast, J. (2015). The Relative Impacts of Disease on Health Status and Capability Wellbeing: A Multi-Country Study. *PLoS One*, 10(12), e0143590.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143590>
- NICE. (2020). Depression in adults: recognition and management. In.
- Nock, M., Borges, G., & Ono, Y. (2012). *Suicide: Global perspectives from the WHO World Mental Health Surveys*. Cambridge University Press.
- O'Donovan, A., Rush, G., Hoatam, G., Hughes, B. M., McCrohan, A., Kelleher, C., . . . Malone, K. M. (2013a). Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. *Depress Anxiety*, 30(4), 307-314. <https://doi.org/10.1002/da.22087>
- O'Donovan, A., Rush, G., Hoatam, G., Hughes, B. M., McCrohan, A., Kelleher, C., . . . Malone, K. M. (2013b). Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. *Depression & Anxiety*, 30(4), 307-314. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/da.22087>
- Pettitt DA, Raza S, Naughton B, et al. The Limitations of QALY: A Literature Review. *Journal of Stem Cell Research & Therapy*. 2016;6(4):334.
- Plana-Ripoll, O., Pedersen, C. B., Holtz, Y., Benros, M. E., Dalsgaard, S., de Jonge, P., . . . McGrath, J. J. (2019). Exploring Comorbidity Within Mental Disorders Among a Danish National Population. *JAMA Psychiatry*, 76(3), 259-270. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3658>
- Rossom, R. C., Coleman, K. J., Ahmedani, B. K., Beck, A., Johnson, E., Oliver, M., & Simon, G. E. (2017). Suicidal ideation reported on the PHQ9 and risk of suicidal behavior across age groups. *J Affect Disord*, 215, 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.037>
- Shastri, A., Aimola, L., Tooke, B., Quirk, A., Corrado, O., Hood, C., & Crawford, M. J. (2019). Recognition and treatment of depression in older adults admitted to acute hospitals in England. *Clin Med (Lond)*, 19(2), 114-118. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-2-114>
- Snaith, R. P., Harrop, F. M., Newby, D. A., & Teale, C. (1986). Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *Br J Psychiatry*, 148, 599-601.
<https://doi.org/10.1192/bjp.148.5.599>
- Sokero, T. P., Melartin, T. K., Rytälä, H. J., Leskelä, U. S., Lestelä-Mielonen, P. S., & Isometsä, E. T. (2003). Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 64(9), 1094-1100. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0916>
- Subramaniam, M., Abdin, E., Seow, E. L., Picco, L., Vaingankar, J. A., & Chong, S. A. (2014). Suicidal ideation, suicidal plan and suicidal attempts among those with major depressive disorder. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 43(8), 412-421.
- Todorov, L., Vulser, H., Pirracchio, R., Thauvin, I., Radtchenko, A., Vidal, J., . . . Lemogne, C. (2019). Suicide attempts by jumping and length of stay in general hospital: A retrospective study of 225

patients. *J Psychosom Res*, 119, 34-41. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.02.001>

van Ballegooijen, W., Eikelenboom, M., Fokkema, M., Riper, H., van Hemert, A. M., Kerkhof, A. J. F. M., . . . Smit, J. H. (2019a). Comparing factor structures of depressed patients with and without suicidal ideation, a measurement invariance analysis. *J Affect Disord*, 245, 180-187. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.108>

van Ballegooijen, W., Eikelenboom, M., Fokkema, M., Riper, H., van Hemert, A. M., Kerkhof, A. J. F. M., . . . Smit, J. H. (2019b). Comparing factor structures of depressed patients with and without suicidal ideation, a measurement invariance analysis. *Journal of Affective Disorders*, 245, 180-187. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.108>

van der Feltz-Cornelis, C. M., Sarchiapone, M., Postuvan, V., Volker, D., Roskar, S., Grum, A. T., . . . Hegerl, U. (2011). Best practice elements of multilevel suicide prevention strategies: a review of systematic reviews. *Crisis*, 32(6), 319-333. <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000109>

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>

WHO. (2017). Addressing comorbidity between mental disorders and major noncommunicable diseases. In.

WHO. (2018). Global Health Observatory (GHO) data: Suicide rates per (100 000 population). In.

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>

Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., . . . Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21(9), 655-679. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>

World Health Organization. (2019). Depression. In.

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>

Taotluse esitamise kuupäev	24.11.2021
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Ants Kask <i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	