

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Ravi ninasiseselt manustatava esketamiiniga, 1 manustamiskord
<b>Taotluse number</b>	1467
<b>Kuupäev</b>	21. mai 2021

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Psühhiaatrite Selts taotleb uue teenuse „Ravi ninasiseselt manustatava esketamiiniga, 1 manustamiskord“ lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu ravimiresistentse depressiooni raviks täiskasvanutel (RHK-koodid: F32.1-F32.2; F33.1-F33.2).

Depressioon (MDD) on üks olulisemaid vaimse tervise probleeme, millel on rasked sümptomid ning halvenenud kognitiivne ja sotsiaalne funktsioneerimine, mis põhjustab töövõime langust töökohal ja mujal.

Uemate analüüside kohaselt on MDD levimus elu jooksul keskmiselt 11,2%. **Eestis peetakse depressiooni levimuseks 5,6%.**

Esmavaliku raviks depressiooni korral on erinevad antidepressandid, millest 100% soodumääraga hüvitab haigekassa tritsüklilisi antidepressante (amitriptüliin, nortriptüliin), selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI, nt tsitalopraam, esitalopraam, sertraliin) ning serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoreid (SNRI, nt duloksetiin, venlafaksiin). Vaatamata mitmetele praegu kättesaadavatele ravivõimalustele ei reageeri ravile umbes kaks kolmandikku patsientidest ning kuni 20% patsientidest loetakse ravile allumatuks. Patsiente, kes ei ole praeguses depressiooniepisoodis reageerinud vähemalt kahele erinevale antidepressant-(AD)-ravile piisava annuse korral ja piisava kestusega, loetakse ravile allumatu/resistentse depressiooniga (TRD) haigeteks. TRD põhjustest omakorda olulise osa moodustab nõ pseudo-resistentsus, mis hõlmab endas halba ravisoostumust (40%), ebapiisavat AD-ravi (20%), kõrvaltoimete esinemist (20-30%) ja vale diagnoosi (10-15%).

**Analoogia põhjal on orienteeruv TRD levimus Eestis:** 1 071 932 täiskasvanut, neist 60 028 depressiivset (5,6%), neist **12 006 TRD (20%)**.

Nii MDD kui ka TRD ravi peamine eesmärk on saavutada depressiivsete sümptomite täielik remissioon. Pärast diagnoosimist võib nii MDD kui ka TRD ravi jagada kolme erinevasse faasi: äge faas (4-12 nädalat), jätkufaas (4-9 kuud) ja säilitusfaas ( $\geq 1$  aasta). Ägeda faasi ravi eesmärk on haiguse ravimine remissioonini, tiitrides maksimaalse talutava annuseni. Jätku- ja säilitusfaaside eesmärk on saavutada täielik remissioon ja see säilitada.

MDD ja TRD ravis kasutatakse mitmeid lähenemisviise ning see on sõltuv erinevatest teguritest k.a. nii patsiendi eripärast kui ka piirkondlikest suunistest:

- 1) **Ravimid:** AD mono- või polüteraapia, AD kombinatsioonis meeleolustabilisaatori ja/või atüüpilise antipsühhootikumiga, vajadusel lisaks sümptomaatiline ravi ärevuse, unetuse korral. Kogu ravi vältel jälgitakse ravitulemusi ja võidakse kaaluda annuse optimeerimist, AD-ravi vahetamist, täiendamist täiendavate AD-dega ning mittefarmakoloogilise ravi lisamist. Suukaudsed AD-d on efektiivsed ainult väikesel osal TRD-ga patsientidest ja retsidiivide risk on seda kõrgem, mida enam on raviliine. Enam

kui 86% TRD-ga patsientidest ei saavuta remissiooni olemasolevate AD-dega, mille optimaalse efekti saavutamiseks kulub tavaliselt neli kuni kuus nädalat;

- 2) **psühholoogilised meetodid:** TRD-ga patsientidel kasutatakse erinevaid psühhoterapeutilisi lähenemisi ja psühholoogilist nõustamist;
- 3) **füüsilised meetodid:** elektrokonvulsioonravi (EKR ehk ECT), korduv transkraniaalne magnetiline stimulatsioon (rTMS), vagaalnärvi stimulatsioon (VNS) ja aju süvastimulatsioon. Nende eesmärk on meeleolu reguleerivate elektriliste impulsside häirimine, lähtestamine või muutmine. EKR on praegu kõige tavalisem ja järjepidevalt efektiivsem mittefarmakoloogiline ravi TRD korral, selle ravivastuse määr on 50–70%.

Spetsiaalselt TRD jaoks loodud ravijuhiseid ei ole teada. MDD diagnoosimiseks ja raviks on arvukalt kliinilisi juhiseid ning mõnes neist on ka soovitusel raviresistentsuse kohta.

Peamised Euroopas tunnustatud MDD ravijuhised on järgmised:

- NICE ravijuhis “Depressioon täiskasvanutel: äratundmine ja ravi”;
- Maailma Bioloogilise Psühhiaatria Seltside Föderatsiooni (WFSBP) juhised unipolaarsete depressioonihäirete bioloogiliseks raviks, 1. osa: Uuendus 2013 unipolaarsete depressioonihäirete ägeda ja jätkuva ravi kohta;
- Ameerika Psühhiaatrite Assotsiatsiooni (APA) praktiline juhend raske depressiooniga patsientide raviks (kolmas väljaanne) (APA 2010);
- Kanada meeleolu ja ärevushäirete töögrupp (CANMAT) kliinilised juhised raske depressiivse häirega täiskasvanute raviks.

Kõigis juhistes soovitatakse MDD esmavaliku raviks SSRI/SNRI-sid ning teise valiku ja edasise ravi valikuvõimalus jäetakse arsti eelistuste alla. Enamikus juhendites soovitatakse sageli kahe AD kombinatsiooni, samas kui mõned juhised soovitavad AD augmentatsiooni mõne muu mitte-AD-raviga, näiteks atüüpiliste antipsühhootikumide (AAP), hüdroksüsiini, bensodiasepiinide või liitiumiga.

Euroopa piirkonna riiklikest ravijuhistest arvestatavamad on Soome depressiooni ravijuhis koos TRD ravi peatükiga: intranasaalne esketamiin TRD raviks on Soomes kättesaadav 2020. a jaanuarist. Rootsi depressiooni ravijuhisesse on intranasaalne esketamiin lisatud oktoobris 2020 raske depressiooni raviks pärast nelja eelnevat ravi (sh 2 erinevast klassist AD) sarnaste põhjendustega. Novembris 2020 on publitseeritud kuue Euroopa eksperdi praktilised soovitusel TRD raviks intranasaalse esketamiiniga.

Esketamiin koos SSRI (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid) või SNRI-ga (serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid) on näidustatud TRD raviks täiskasvanutel, kellel käesoleva mõõduka kuni raske depressiooni episoodi ajal ei ole saavutatud ravivastust vähemalt kahe erineva antidepressandiga.

Esketamiin on ratseemilise ketamiini S-enantiomeer. See on mitteselektiivne mittekonkureeriv N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptori (ionotroopne glutamaadi retseptor) antagonist. NMDA retseptori antagoniseerimise teel suurendab esketamiin glutamaadi vabanemise mööduvat suurenemist, mis põhjustab  $\alpha$ -amino-3-hüdroksü-5-metüül-4-isoksasoolpropioonihappe retseptori stimulatsiooni ja seejärel neurotroofilise signaalseerimise suurenemist, mis võib kaasa aidata sünaptilise funktsiooni taastumisele neis peaaju piirkondades, mis osalevad meeleolu ja emotsionaalse käitumise reguleerimises. Dopaminergilise neurotransmissiooni taastumine peaaju piirkondades, mis reguleerivad premeerimist ja motiveerimist ning vähenenud stimulatsioon anhedooniat reguleerivates peaaju osades võib kaasa aidata kiirele ravivastuse saavutamisele.

## **Taotletav teenus.**

Ravi ninasiseselt manustatava esketamiiniga TRD raviks täiskasvanutel.

### *Hindamine enne ravi*

Enne esketamiini ninasisest manustamist tuleb hinnata patsiendi üldist tervislikku seisundit, küsitleda võimalike tervisekaebuste osas ja mõõta vererõhku. Kõrgenenud vererõhuga patsientidel tuleb kaaluda vererõhu lühiajalise tõusuga seotud riske ja ravist esketamiiniga saadavat kasu. Esketamiini ei tohi manustada, kui vererõhu tõus põhjustab tõsist riski.

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

### *Esketamiini ninasisene manustamine*

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.

Esketamiini annustamine toimub ninapihustite arvu suurendamise teel.

1 pihusti = 28 mg

2 pihustit = 56mg

3 pihustit = 84mg

Seadmete arv ühe raviseansi kohta on 2-3. Umbes 60% patsientidest vajab raviseansiks 3 seadet.

### *1. kuni 4. nädal:*

1. päeva algannus: 56 mg

Edasised annused: 56 mg või 84 mg kaks korda nädalas

### *5. kuni 8. nädal:*

56 mg või 84 mg üks kord nädalas

### *Alates 9. nädalast:*

56 mg või 84 mg iga 2 nädala järel või üks kord nädalas

Esimesel üheksal nädalal on vaja teha 12 raviseanssi. Edasine raviseansside arv sõltub annustamise tihedusest alates 9. nädalast ehk kas iganädalaselt või üle nädala ning eeldusel, et pärast depressiooni sümptomite paranemist on soovitatav ravi jätkata vähemalt 6 kuud ning ravi edasise jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt uuesti hinnata.

Esketamiini manustamine peab toimuma tervishoiuasutuses ja tervishoiutöötaja järelevalve all, pidades silmas vererõhu ja dissotsiatiiivsete mõjude potentsiaali, jälgides seda pärast manustamist, kuni meditsiinilise hinnangu alusel on patsient valmis lahkuma.

### *Jälgimine pärast manustamist*

Patsiendile peab olema tagatud jälgimise ajaks privaatne istumis- ja lamamisvõimalusega ruum või eraldatud ruumiosa. Esketamiini ninasisesel manustamisel 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).

### *Teenuse osutamise dokumenteerimine teenuseosutaja poolt.*

Ravi lõpetamisel ninasiseselt manustatava esketamiiniga ei ole annuse järk-järguline vähendamine vajalik; kliiniliste uuringute andmete alusel on ärajääma sümptomite risk väike.

Tervishoiuteenust saavad osutada nii statsionaarselt, päevaravis kui ambulatoorselt kõik tervishoiuteenust osutavad asutused, kellel on teenuse osutamiseks sobilikud tingimused ja valmisolek teenust osutada (sh psühhiaatria, perearst, üldarst).

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

**Esketamiini efektiivsust ja/või ohutust ja talutavust** on hinnatud kokku kolmes suuremas III faasi kliinilises uuringus: **TRANSFORM-1<sup>1</sup>, TRANSFORM 2, SUSTAIN-1 ja SUSTAIN-2.**

Tegemist on randomiseeritud, topeltpimedate, multikeskuseliste, platseebokontrolliga uuringutega TRD patsientidel.

**TRANSFORM-1 ja TRANSFORM-2** uuringutesse randomiseeriti vastavalt 346 ja 227 18-64-aastaselt patsienti, uuringu- ja platseebogrupid uuringu lõikes olid võrreldavad. Uuringusse kaasamise eelduseks oli kujunenud raviresistentsus vähemalt ühe kasutatud AD suhtes. Katsealustele manustati ninaspreiga kas 56mg või 84mg esketamiini või platseebot, lisaks 1-4 uut AD-d (TRANSFORM-2 uuringus 1-3 uut AD-d), kas SSRI-d (estsitalopraam 20mg või sertraliin 200mg) või SNRI-d (duloksetiin 60mg või venlafaksiin 225mg). Mõlemad uuringud olid 4-nädalased

Mõlema uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli *MADSR (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)* koguskoori muutus 28. ravipäeval, ravieelse ajaga võrreldes.

**TRANSFORM-1 uuring loodetud tulemusi ei andnud:** statistiliselt olulist muutust MADRS koguskooris esketamiin 84mg+AD grupis võrrelduna platseebo+AD-ga ei saavutatud: -3.2 [-6.88, 0.45]; (CI95% p=0,088). Esketamiin 56mg+AD määramise tulemused: -4.1 [-7.67, -0.49]; (CI95% p=0,027). Peamised kõrvaltoimed esketamiin+AD grupis olid iiveldus, segasus, pearinglus, tasakaaluhäired ja peavalu.

**TRANSFORM-2 uuringu tulemused näitasid esmase tulemusnäitaja olulist paranemist** esketamiini patsientide seas: keskmine MADRS koguskoori muutus algväärtusest (SD) 28. päeval oli -21,4 (12,32) esketamiini korral ning -17,0 (13,88) platseebo korral [-7,32; -0,64; CI95%, p=0,010].

Patsiendi teatatud depressiivsete sümptomite (SDS) skoori ja PHQ-9 skooride muutused algtasemest kuni 28-nda päevani paranesid esketamiini rühmas võrreldes võrdlusgrupiga. PHQ-9

üldskoori muutus näitas depressioonisümptomite paranemist sarnaselt nagu ka SDS funktsionaalsed tulemused esketamiini rühmas.

Kõrvaltoimeid esines uuringus 85,2%-l esketamiini patsientidest ning 60,6%-l platseeborühma patsientidest, esines vähemalt üks ravist tingitud kõrvaltoime. Sagedamini raporteeritud kõrvaltoimed olid: vererõhu muutus ning dissotsiatsioon ja tajutavad muutused. Pärast 1 või 2 nädalat pärast ravi lõpetamist esketamiini ninaspreiga ei ilmnunud selgeid ärajäämanähtusid. Jälgimisfaasis ei olnud teateid ravi kuritarvitamise kohta.

**SUSTAIN-1** on III faasi pikaajaline randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega aktiivse kontrolliga mitmekeskuseline uuring, mille eesmärk oli hinnata esketamiini ninasprei ja patsiendi jaoks uue suukaudse AD efektiivsust võrreldes platseebo+uue AD-ga remissioonil olevatel TRD patsientidel, samuti esketamiini ninasprei ning uue AD ohutust ja talutavust platseeboga võrreldes.

SUSTAIN-1 uuringus osales kokku 705 kinnitatud TRD näidustusega täiskasvanut, kellest 268 olid TRANSFORM-uuringutest üle tulnud patsiendid.

Patsiendid läbisid järgmised uuringufaasid: skriiningfaas (uued patsiendid), avatud induktsioonifaas (uued patsiendid), optimiseerimisfaas, säilitusravi/relapsi ennetamise faas, jätkufaas. Katsealustele manustati ninaspreiga kas 56mg või 84mg esketamiini või platseebot, lisaks 1-4 AD-d, kas SSRI või SNRI (skeemid vt eespool). Uuringu kestus: kuni 2 aastat.

*Esmane tulemusnäitaja:* aeg retsidiivini stabiilses remissioonis olevatel patsientidel, mõõdetuna MADRS-i koguarvu ja hospitaliseerimiste muutusega. Retsidiiviks määratleti MADRS üldskoor  $\geq 22$  kahel järjestikusel hindamisel ja/või haiglaravi MDD süvenemise või mõne muu kliiniliselt olulise sündmuse korral.

**Stabiilse remissiooni faasis pikenes aeg retsidiivini esketamiini grupis:** 153,0 päeva (CI 95% [105,0; 225,0], võrreldes platseebogrupiga: 33,3 päeva (CI 95% [22,0; 48,0]).

**Säilitusravi faasis esines retsidiiv esketamiini rühmas 24 patsiendil (26,7%) ja platseeborühmas 39 patsiendil (45,3%).** Esketamiini ja platseebo hinnanguline riskisuhe kaalutud hinnangu alusel oli keskmiselt 0,49 (95% CI: 0,29; 0,84).

*Teised tulemusnäitajad:*

- 1) stabiilse ravivastusega patsientide retsidiivi aeg, mõõdetuna retsidiivi abil kasutades MADRS-i koondhinnet ja hospitaliseerimist;
- 2) depressiivsete sümptomite muutus algtasemest, mõõdetuna MADRS ja PHQ-9 üldskooriga;
- 3) depressiooni raskuse muutus, mõõdetuna CGI-S abil;
- 4) ärevusnähtude muutus, mõõdetuna GAD-7 abil;
- 5) EQ-5D-5L abil mõõdetud HR-QoL ja tervisliku seisundi muutus;
- 6) toimimise ja sellega seotud puude muutus, mõõdetuna SDS-i koguskooriga.

*Aja mediaan retsidiivini oli platseeborühmas 88 ja uuringurühmas 635 päeva.*

*PHQ-9 tulemus (HRQoL-i instrument):* Remissioonis ja ravile reageerijate osakaal ehk 55,1% -ni (247 patsienti), kes vastasid remissiooni PHQ-9 määratlusele ning 85,0%-ni (381 patsienti) kes vastasid ravivastuse määratlusele.

*SDS-i tulemus (funktsioonihäirete instrument)*

Induktsioonifaasi lõpp-punktis vastas esketamiin ninaspreiga ravitud patsientidest 35,1% remissiooni määratlusele ja 57,3% ravivastuse kriteeriumidele.

### *EQ-5D (HRQoL instrument)*

EQ-VAS-i keskmine skoor vähenes mõlemas ravirühmas topeltpimedat säilitusfaasi algtaasemest lõpp-punktini, rohkem platseeborühmas.

Esketamiini kõige levinumad kõrvaltoimed antud uuringus ( $\geq 10\%$ ) olid peamiselt närvisüsteemi häired, nagu pearinglus, sedatsioon ja peavalu.

**TRANSFORM-3** – III faasi topeltpime efektiivsuse ja ohutuse randomiseeritud uuring raviresistentse depressiooniga  $\geq 65$  aastastel patsientidel, hinnati intranasaalset esketamiini+AD võrdluses platseebo ninapihusti+AD. Esmase tulemusnäitaja oli depressiooni raskusastme muutus hinnatuna MADRS skaalal algtaasemest 28. päevani. Uuringus osales 138 patsienti. Esmase tulemusnäitaja vahe oli statistiliselt ebaoluline ( $p=0,059$ ), kuid vanuserühmas 65-74 oluline ( $p=0,017$ ). *Post-hoc* analüüs näitas, et esketamiini efektiivsus oli kõrgem kui depressioon oli alanud alla 55-aastasena ( $p=0,006$ ).

**ASPIRE II** – III faasi topeltpime randomiseeritud uuring, eesmärgiga hinnata ägedate suitsiidmõtete ja -plaanidega 18-64 aastaste depressioonipatsientide ravitulemusi intranasaalse esketamiini (84 mg) või intranasaalse platseeboga, võrreldes standardraviga (statsionaarne ravi koos uue alustatud antidepressandi või varasema ravi doosi korrigeerimisega). Esmase tulemusnäitaja oli depressiooni raskusastme muutus hinnatuna MADRS skaalal algtaasemest 24 tunni möödumisel esimesest doosist. Uuringus osales 230 patsienti. Esmase tulemusnäitaja muutus oli statistiliselt ( $p=0,006$ ) ja kliiniliselt oluline.

Pikaajalise, avatud, mitmekeskuselise ohutusuuringu **SUSTAIN-2** käigus koges üldiselt 90,1% patsientidest induksiooni ja optimeerimise/jätkuravi faasis vähemalt ühte kõrvaltoimet. Kõige sagedasemad ( $\geq 10\%$ ) kõrvaltoimed olid pearinglus (32,9%), dissotsiatsioon (27,6%), iiveldus (25,1%), peavalu (24,9%), unisus (16,7%), düsgeusia (11,8%), hüpoesteesia (11,8%), vertiigo (11,0%), oksendamine (10,8%) ja ülemiste hingamisteede viirusnakkus (10,2%).

Esketamiinist tingitud kõrvaltoimed ei vaja reeglina spetsiifilist ravi, kuna on mööduva loomuga. Kui patsiendi vererõhuväärtused on pikemat aega väga kõrged, siis tuleb määrata antihüpertensiivne ravi. Dissotsiatsioon ei vaja sekkumist, välja arvatud agitatsiooni või ärevuse korral (lühitoimeline bensodiasepiin).

Koostatud on ka **metaanalüüs**, milles võrreldi TDR patsientidel AD-ravi augmenteerimist II põlvkonna antipsühhootikumide ja intranasaalse esketamiiniga. Kaasatud oli 22 topeltpimedat randomiseeritud ja platseebokontrollitud II põlvkonna antipsühhootikumi ja 3 intranasaalse esketamiini uuringut. Hinnati keskmist MADRS-skoori muutust. Intranasaalse esketamiini efekt oli peaaegu kaks korda kõrgem võrreldes II põlvkonna antipsühhootikumide augmentatsiooniga.

### 1.2. Alternatiiv

Taotletava teenuse alternatiividena on esitatud uuringute alusel käsitletavat suukaudset antidepressandid, SSRI-d (estsitalopraam või sertraliin) või SNRI-d (duloksetiin või venlafaksiin), mis kõik on raske (sh ka raviresistentse) depressiooni puhul 100% soodustatud.

Taotleja arvates võib taotletava teenuse ainsaks tõendus põhiseks alternatiivseks raviviisiks lugeda elekterkrampravi, sh anesteesia (EKR). Tõendus põhised võrdlusuuringud EKR-ga puuduvad ning kuluefektiivsuse uuring seda ei käsitle.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Kuluefektiivsuse analüüsi põhjal on Spravato ninasprei 28mg N1 hulgimüügihind km-ga [REDACTED] eurot ning Spravato ninasprei 28mg N2 hulgimüügihind km-ga [REDACTED] eurot. Arvestades, et ühel manustamiskorral võib kuluda maksimaalselt kolm annust, on teenuse ühe korra maksumus haigekassale xxx,xx eurot.

Teiste EL riikide hulgimüügihinnad km-ta [www.euripid.ee](http://www.euripid.ee) andmetel on [REDACTED]-[REDACTED] eurot Spravato ninasprei 28mg N1 korral ning [REDACTED]-[REDACTED] eurot Spravato ninasprei 28mg N2 korral, mis lubab oletada ka potentsiaali ravimi hinnalanguseks.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**Inglismaa** (NICE)<sup>2</sup> hindab praegu esketamiini kuluefektiivsust koos müügiloa andmise protseduuriga. Protsess on käimas, võrdlusbaasina on kasutusel suukaudsed AD-d.

**Rootsi** (TLV)<sup>3</sup>: positiivne soovitus esketamiini kasutamiseks pärast nelja varasemat ravi, sealhulgas kahte erinevat antidepressanti (erinevad klassid), liitium- või antipsühhootilist ravi ning psühhoteeraapiat.

**Šotimaa** (SMC)<sup>4</sup>: mõõduka kuni raske ravimiresistentse depressiooni raviks, kellel ei ole saavutatud ravivastust kahe või enama antidepressandiga.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja esindaja on esitanud haigekassale Eesti tingimustele kohandatud kuluefektiivsuse analüüsi. Analüüs põhineb Markovi mudelil, on koostatud TRANSFORM-2 ja SUSTAIN-1 uuringute andmete alusel ja vastab sellistele mudelitele esitatud nõuetele. Võrdlusravina on käsitletud samal näidustusel kasutatud SSRI-d (estsitalopraam, sertraliin) ja/või SNRI-d (duloksetiin, venlafaksiin), mille suhtes on läbi viidud ka otsesed pikaajalised võrdlusuuringud. Esketamiini alternatiivina on taotleja poolt käsitletud ka EKR, kuid võrdlusuuringud sellega puuduvad ning mudel võrdlust sellega ei sisalda. Mudeli alusel AD-de suhtes arvatud keskmine ICER<sub>LYG</sub> on 249 705 eurot (tingituna vähenenud suitsidaalsusest) ja ICER<sub>QALY</sub> on 7888 eurot.

## 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja poolt esitatud andmetel on Eestis esimese hüvitamise aasta seisuga 100 TRD patsienti ja 4. aastal 360 patsienti, kes võiksid kvalifitseeruda esketamiin-ravile. Arvestades ühe patsiendi ravivajaduseks taotleja pakutud 26 korda, oleks ühe TRD-patsiendi täiendav ravikulu esketamiiniga 26x [REDACTED] eurot ehk [REDACTED] eurot.

100 TRD-patsiendi ravi esketamiiniga maksaks ravikindlustusele aastas kokku [REDACTED] eurot, 360 patsiendi ravi [REDACTED] eurot.

*AD-ravikulude* võrdlev hindamine siinjuures pole asjakohane, kuna neid kasutatakse mõlemal juhul. Lisakulu manustamise juhendamise ja sellele järgnevast jälgimisest pole arvestatud, kuna see võib toimuda ka esmatasandi tervishoiuteenuse koosseisus. Juhul, kui antud teenust osutab psühhiaater, lisandub psühhiaatri vastuvõtt aktiivravi perioodis, kood 3203, hind 36,43 eurot.

*EKR ravikulud*: elekterkrampravi seanss, kood 7609, hind 54,31 eurot, anesteesia, kestus 0,5h kuni alla 1h, kood 2202, hind 120,17 eurot, tervishoiuteenused päevaravis, kood 3075, hind 57,89 eurot. Ühe EKR raviseansi maksumus haigekassale 232,37 eurot. Arvestades ühe patsiendi EKR

ravivajaduseks kuni 12 ravikorda, siis on ühe TRD-patsiendi ravikulu EKR-ga kuni 2788,44 eurot, 100 patsiendil kuni 278 844 eurot ning 360 patsiendil 1 003 838,4 eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – väärkasutamine ei ole tõenäoline, liigkasutamine on võimalik, kui ei peeta kinni ravimile seatud kasutamiskiirangutest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse rakendustingimuste kehtestamisel võib lähtuda esketamiini näidustustest ning erialaekspertide soovist:

koos SSRI või SNRI-ga TDR (RHK-koodid: F32.1-F32.2; F33.1-F33.2) raviks täiskasvanutel, kellel MDD episoodi ajal ei ole eelnevalt saavutatud ravivastust vähemalt kahe erinevat tüüpi AD-ga. Otsuse ravi määramiseks teeb psühhiaater, patsienti tuleb juhendada ja jälgida ravimi manustamise ajal ning pärast seda. Juhendamist ja jälgimist võib läbi viia nii eri-, pere- kui ka üldarst.

Rahvusvahelistest hinnangutest lähtuvalt võib esketamiinile eelnevate ravivalikute loetelu täiendada, nt liitium- või antipsühhootilise ravi, psühhoteraapia. Üks võimalus on sinna lisada veel ka EKR.

Ravimi manustamise jälgimine esmatasandi arstiabi koosseisus võimaldaks vältida teenuse osutamisega seotud lisakulusid. Spetsiaalse ravimiga seotud teenuse osutamine perearsti vahendusel võib olla aga logistilises mõttes tülikas.

#### 4. Kokkuvõte Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	<b>Ravi ninasiseselt manustatava esketamiiniga, 1 manustamiskord</b>	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Psühhiaatrite Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Suukaudsed AD-d (SSRI-d, SNRI-d)	Taotleja hinnangul EKR, otsesed võrdlusuuringud puuduvad
<b>Kulutõhusus</b>	ICER <sub>QALY</sub> 7888 eurot, võrreldes AD-ga	
<b>Omaosalus</b>	n/a	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis: taotluse kohaselt kuni 360 teenuse osutamise kordade arv aastas: 26 korda ühe patsiendi kohta	Neljanda hüvitamise aasta perspektiivis.
<b>Teenuse piirhind</b>	███ eurot	EKR kulu 232,37eurot



<b>Kohaldamise tingimused</b>	Jah (vt. punktid 4.4)	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	■ mln eurot lisaks senisele AD-ravile, võrreldes EKR-ga ■ mln eurot	Neljanda hüvitamise aasta perspektiivis.
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	<p>Teenus on suunatud ravimresistentse depressiooniga (TDR) patsientidele: <i>Esketamiin koos SSRI (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid) või SNRI-ga (serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid) on näidustatud TDR raviks täiskasvanutel, kellel käesoleva mõõduka kuni raske depressiooni episoodi ajal ei ole saavutatud ravivastust vähemalt kahe erineva antidepressandiga.</i></p> <p><i>Esketamiini kõrvaltoimed on üldiselt talutavad ja mööduvad ega vaja reeglina spetsiifilist ravi. Kõrgenenud vererõhu püsimisel tuleb seda ravida. Ravimi kulutõhusus Eesti kontekstis on 7888 eurot. 360 täiskasvanud patsiendi aastane ravi 4. hüvitamise aasta perspektiivis maksaks ravikindlustusele ■ mln eurot.</i></p>	

## 5. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31290965/>

<sup>2</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10371>

<sup>3</sup> <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2020-05-14-halsoekonomisk-bedomning-av-spravato-vid-behandlingsresistent-depression.html>

<sup>4</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/esketamine-spravato-full-smc2258/>