

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 algatamud 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>	Hetkel puudub
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 checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input 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) ² <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) ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁵ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁶	

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

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel on raske depressioonihäire (MDD) kogu maailmas peamine puude põhjustaja ja seda seostatakse oodatava eluea lühenemisega 10 aasta võrra. Vaatamata mitmetele praegu kättesaadavatele ravivõimalustele ei reageeri ravile umbes kaks kolmandikku patsientidest ning kuni 20% patsientidest loetakse ravile allumatuks. Patsientidel, kes ei ole praeguses depressiooniepisoodis reageerinud vähemalt kahele erinevale antidepressant (AD) ravile piisava annuse korral ja piisava kestusega, loetakse ravile allumatuks/resistentseks depressiooniks (TRD).

Taotluse eesmärk on lisada EHK tervishoiuteenuste nimekirja ninasisesse esketamiini manustamine raviresistentse depressiooniga täiskasvanute raviks.

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

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 on üks olulisemaid vaimse tervise probleeme, millel on rasked sümptomid ning halvenenud kognitiivne ja sotsiaalne funktsioneerimine (Kessler jt, 2003; Bromet jt, 2011), mis põhjustab töövõime langust töökohal ja mujal (Lepine jt, 2011). Siiski ei saa paljud depressiooniga patsiendid üldse ravi või on ravi ebapiisav (Angst, 1997; Hämäläinen jt, 2008). **Ebapiisav depressiooniravi ja sagedased haiglaravil viibimised põhjustavad tervishoiukulude suurenemist** (Oslin jt, 2002; Carta jt, 2003). Euroopa ja Kanada uuringutes on leitud, et depressiivsed isikud kasutavad rohkem tervishoiu ressursse kui krooniliste somaatiliste häirete all kannatavad või terved isikud (Dowrick jt, 2000; Stein jt, 2006).

Depressiooni (MDD) levimuseks elu jooksul peetakse 10–15% (WHO; Andrade jt, 2003; Kessler jt, 2003; Hasin jt, 2005). Uuemate analüüside kohaselt on MDD levimus elu jooksul keskmiselt 11,2% (Kessler 2015). Keskmise 12-kuulise MDD levimus arvatakse globaalselt olevat 4,7% (Kessler 2015). **Eestis peetakse depressiooni levimuseks 5,6% (Kleinberg 2014)**. Lisaks sellele areneb umbes kolmandikul MDD-ga patsientidest ravile resistentne depressioon (TRD) pärast kahe erineva antidepressandi (AD) ravi või teraapia ebaõnnestumist või ravile mitte reageerimist piisava annuse ja kestusega raviks praeguses depressiooniepisoodis (Al-Harbi 2012b, Andrade 2015, Kessler 2015).

Kuigi MDD epidemioloogiat on hästi uuritud, puuduvad täpsed andmed TRD epidemioloogia kohta, kuna hinnangud on riigiti erinevad ja seetõttu pole TRD tõelise levimuse osas üksmeelt (Rush 2006, Nemeroff 2007, Al-Harbi 2012a, Thomas 2013). Üks suuremaid ja usaldusväärsemaid uuringuid, milles hinnati TRD (defineeritud kui ebaõnnestunud \geq kaks varasemat terapeutilist liini samas MDD-episoodis) koormust, oli USA's läbiviidud STAR * D uuring, mille hinnangul **moodustas TRD ülemaailmne levimus umbes kolmandiku MDD levimusest** (Kubitz 2013). Kanadas läbiviidud uuringu kohaselt hinnati 21,8% -l raske depressiooniga patsientidest TRD-d (Rizvi 2014). Euroopas on TRD

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

esinemissageduse hinnangud kõrgemad (defineeritud kui ebaõnnestunud \geq kaks varasemat raviskeemi samas MDD-episoodis), ulatudes 51% -l MDD-ga patsientidest (Austria, Belgia, Prantsusmaa, Iisrael ja Itaalia) 57% -ni MDD-ga patsientidest (Austria, Belgia, Itaalia, Šveits ja Ühendkuningriik) (Souery 2007). TRD esinemissageduse andmed Eestis puuduvad.

Depressiooniepisoodi (MDE) defineeritakse kui kahe või enama nädala pikkust perioodi, mille vältel esinevad vähemalt viis sümptomit suurema osa päevast peaaegu igal päeval, sh. kas alanenud meeleolu või huvi kaotamine peaaegu kõigi tegevuste suhtes, kaalu/isu häired, häiritud uni, psühhomotoorne agiteeritus/pidurdatus, väsimus, väärtusetunne, alanenud keskendumis/otsustamisvõime ja suitsiidmõtted. Depressioonile on omane krooniline kulg ja mitmed korduvad episoodid. Ligikaudu pooled neist, kellel oli esmakordne episood, taastuvad ja edasisi episoodide neil pole (Holma jt, 2008; Eaton jt, 2008). Taastumise tõenäosus aja jooksul väheneb ja kuni 25% -l patsientidest tekib krooniline depressioon (Angst, 1997; Satyanarayana jt, 2009). Paranemise tõenäosus väheneb ajaga ning kroonilise kuluga depressiooni iseloomustab kõrgem raskusaste ning kehaliste haiguste kaasnemine. Korduvatel patsientidel on depressiivsete ja somaatiliste sümptomite esinemissagedus ja raskusaste suurem; sümptomite tõsidus suureneb episoodide arvuga (Roca jt, 2011). Tõsised sümptomid ja krooniline kulg põhjustavad olulist sotsiaalset (Kessler jt, 2003; Adams jt, 2011) ja kehalist düsfunktsiooni (Rhebergen jt, 2010). **Depressiooniga kaasnev elukvaliteedi halvenemine võib olla tõsisem kui levinud krooniliste kehaliste haiguste puhul** (Alonso jt, 2004). Üldine MDE-st taastumine viib tavaliselt ka funktsionaalsete häirete taastumiseni (Buist-Bouwman jt, 2004), kuid psühhopatoloogia tõrjuv toime võib kesta kauem kui psüühikahäirest taastumine (Bijl ja Ravelli, 2000). MDE ajal kipub puue esimestel ja korduvatel MDE patsientidel suurenema. See muudab depressiooni õigeaegse diagnostika ja tõhusa ravi eriti väärtuslikuks.

Depressioon põhjustab rohkem puudeid kui ükski teine vaimse tervise häire (IHME 2016). Samuti mõjutab see patsiendi elukvaliteeti rohkem kui vähk, südamehaigused või artriit (Mitchell 2015), alates igapäevasest toimimisest kuni sotsiaalse suhtlemiseni (Lasalvia 2013) ja suurendab muude vaimsete ja füüsiliste haiguste riski (WHO 2017b; Plana-Ripoll 2019; Jünger 2005; Chida 2008). See koormus on veelgi suurem **raviresistentsetes depressioonides (TRD) põdevatel patsientidel, kelle elukvaliteet on ravivastusega patsientidega võrreldes 38–50% madalam** (Mrazek 2014). Depressioonikoormus kasvab jätkuvalt, eeldatavasti saab see aastaks 2030 üleilmse puudega kohandatud eluaastate peamine põhjus (WHO 2008).

TRD-ga patsientide keskmine episoodi kestus on umbes kolm korda pikem, kaasuvate haiguste esinemissagedus on kõrgem, suurem suitsiidirisk ja suitsiidikatsete seitsmekordne tõus võrreldes mitte-TRD MDD-ga patsientidega (Souery 2007, Feldman 2013, Kubitz 2013). On tõestatud, et TRD-l on MDD-st suurem mõju patsiendi elule, näiteks mõju tervisele seotud elukvaliteedile (HRQoL), tööjõus osalemisele, meditsiiniliste ressursside kasutamisele ja ühiskondlikele kuludele (Mrazek 2014). STAR * D uuringus hinnati TRD (praeguses episoodis vähemalt kaks varasemat ravi ebaõnnestunud) mõju HRQoL-ile elukvaliteedi ja rahulolu küsimustiku (Q-LES-Q) abil. Tulemused näitasid, et TRD-ga patsientide Q-LES-Q skoor oli oluliselt ($p < 0,0001$) madalam kui MDD-ga patsientidel (skoorid vastavalt 39 versus 44); mõlemad tulemused olid kaks standardhälvet (SD) madalamad tavatulemusest 78,3, mis näitab TRD olulist mõju HRQoL-ile (Mrazek 2014). Lisaks näitavad andmed, et neuropsühhiaatrilised seisunditel (sealhulgas MDD) olid puudega elatud aastate (YLD) kõige suurem osakaal, moodustades sellest peaaegu 30% ning ainuüksi MDD moodustades 11% kogu YLD-st (Greden 2001).

Otsene, kaudne ja patsientide tasandil esinev majanduslik koormus on TRD-ga inimeste jaoks suurem kui mitte-TRD-ga MDD-ga inimeste puhul. Sellele kaasaaitavad tegurid hõlmavad kaasuvate häirete arvu suurenemist, enesetappumõtete kõrgemat taset ja kõrgemat isiklikku rahalist koormust (Mrazek 2014).

Depressiooni ja enesetapusrumade seos on vaieldamatu. Depressioon suurendab enesetappude riski 20 korda, rohkem kui mis tahes muu haigus (Harris 1997). Raviresistentse depressiooniga patsiendid kannatavad veelgi suurema enesetapuriski (Dold 2018). 60% -l inimestest, kes surevad enesetapu tõttu, on diagnoositud depressioon (WHO 2016). Euroopas põhjustab mis tahes põhjusega enesetapp rohkem surmajuhtumeid kui liiklusvigastusi ja peaaegu sama palju kui rinnavähk või diabeet (IHME 2016). 2017. aastal suri enesetapu tagajärjel mis tahes põhjusel rohkem kui üks inimene iga nelja minuti järel, mis võrdub Euroopas kokku 143 000 surmaga (IHME 2016). Enesetapp on ka laste ja noorte täiskasvanute peamine surmapõhjus ning see põhjustab surma kohta rohkem kaotatud eluaastaid kui ükski teine põhjus (IHME 2016).

Suuremaid otseseid kulusid tingib peamiselt episoodi pikem kestus, tervishoiuresursside suurem kasutamine ja suuremad haiglaravi kulud. Üldiselt on tõestatud, et TRD-episoodi ravikulud on 2,7 kuni 5,8 korda suuremad kui mitte-TRD-episoodil, sõltuvalt kulude kategooriast ja uuringu lahususe astmest (Greenberg 2004, Ivanova 2010, Kubitz 2013). Mitmepõhjuslik suremus on TRD ja sellega kaasuvate haigustega patsientide seas kõrge - umbes 13% nelja kuni kaheksa aasta jooksul või 32% seitse aastat kestnud kaasuvate haiguste perioodil (Rizvi 2014). Lisaks on **kaasuvate haiguste esinemissagedus TRD-ga patsientidel märkimisväärselt kõrgem** kui mitte-TRD MDD patsientidel (Kubitz

2013). Oluliseks kuluks on haiglaravi vajaduse suurenemine ehk patsiendid võivad haiglasse sattuda enesetapukatsete, teiste kahjustamise katsete tõttu või seetõttu, et nende sümptomid on nii rasked, et nad ei suuda enda eest hoolitseda. **Haiglaravi võib kõige raskematel juhtudel kesta mõnest päevast kuni mitme aastani. Uuringud on näidanud, et TRD-ga patsiendid hospitaliseeritakse enam kui kaks korda suurema tõenäosusega kui MDD-ga patsiendid (Crown 2002).**

MDD põhjustatud kaudsed kulud on üks suurimaid haigustega seotud majanduskoormuse põhjustajaid maailmas. TRD põhjustab kaudsete kulude suurenemist 40–50% võrreldes ravile reageeriva MDD-ga (Rizvi 2014). Kuna MDD ja TRD mõjutavad peamiselt tööealisi inimesi, mõjutavad nad märkimisväärselt patsiente ja nende perekondi läbi produktiivsuse kao, ravikulude ja võimetuse osaleda ühiskondlikes ja vaba aja veetmise tegevustes. **TRD-l on oluline mõju ka patsientide töövoimele ja tööviljakusele. Patsiendid on märkinud tööaktiivsuse vähenemist 62% võrreldes tervete inimestega (OECD 2015).** USA's läbiviidud kahjunõuete andmebaasi analüüsi tulemusel oli TRD-ga töötajatel kahe aasta jooksul keskmiselt 26,9 päeva meditsiinilistel põhjustel puudumisi, 75,3 päeva jagu haiguslehti ja 102,3 töö kaotuse päeva, võrreldes vastavalt 16,7 päeva, 39,4 päeva ja 56,2 päevaga, kui MDD patsientidel, kes ravile alluvad (Ivanova 2010). USA kahjunõuete andmebaasi analüüs näitab suuremat kaheaastast kaudset kulu, mis on seotud TRD-ga (12 765 dollarit), kui mitte-TRD-ga MDD-ga patsientidel (6885 dollarit), nende kaudsete kulude suurimaks põhjustajaks olid puue ja meditsiinilistel põhjustega seotud töölt puudumine (Ivanova 2010). Näiteks Šveitsis hinnati MDD kogukoormuseks, sealhulgas nii otsesed kui ka kaudsed kulud, hinnanguliselt 8 miljardit eurot aastas (Tomonaga 2013). **Vaimse tervise häiretega seotud kulud olid Euroopas 2015. aastal 600 miljardit eurot, mis on 4,1% Euroopa SKTst (OECD 2018).** Kogu maailmas arvatakse, et psüühikahäirete poolt põhjustatud majanduslik koormus tõuseb 2030. aastaks 14,7 triljoni euroni (Bloom 2011). **Depressioonil on kõigist vaimse tervise häiretest kõige suurem majanduslik koormus, mille kulud Euroopale olid 2010. aastal hinnanguliselt 92 miljardit eurot (Olesen 2012).** Sellest 54 miljardit eurot moodustasid kaudsed kulud töölt puudumise ja kaotatud tootlikkuse tõttu (Olesen 2012). Üks kümnest Euroopa inimesest on depressiooni tõttu töölt vabaks võtnud, kaotades depressiooniepisoodi kohta keskmiselt 36 tööpäeva (UK HR Leadership, Target Depression Campaign 2014).

Märkimisväärset koormust kannavad ka hooldajatena tegutsevad pereliikmed või sõbrad, vähendades hooldajate võimalusi ennast ülal pidada ja suurendades nende vajadust tervishoiu järele (Heru 2004, Albert 2010). Depressiooniga patsientide hooldajad on väljendanud märkimisväärset kahjustust enamikus pereelu valdkondades; umbes 25% kuni 50% Hollandi depressiooniga patsientide hooldajatest on mures patsientide üldise tervise, ravi, ohutuse ja tuleviku pärast (Heru 2004). **Hooldajaks olemine võib tekitada ka märkimisväärset stressi ja piirata inimeste võimet enese eest hoolitseda ning vähendada nende töötulemusi (Albert 2010).**

Ravi eesmärgid ja ravivõimalused

Nii MDD kui ka TRD-ravi peamine eesmärk on saavutada depressiivsete sümptomite täielik remissioon (Kennedy 2004, QIDS 2009). Viimase 15 aasta jooksul on MDD ravis olnud paradigma muutusi, kuna on aru saadud, et ravivastuse ja remissiooni saavutamine haigusprotsessi alguses on korrelatsioonis väiksema retsidiivide riski ja paremate üldtulemustega. Varase ja täieliku remissiooni mittesaavutamine võib põhjustada suurenenud retsidiivide riski, püsivat enesetappude riski ja kaasuvaid haigusi (Kennedy 2004, QIDS 2009). Pärast diagnoosimist võib MDD või **TRD ravi jagada kolme erinevasse faasi: äge faas (neli kuni 12 nädalat), jätkufaas (neli kuni üheksa kuud) ja säilitusfaas (≥ üks aasta)** (joonis 1.) (Zhou 2015, Qaseem 2016). Ägeda faasi ravi eesmärk on MDD ravimine remissioonini, tiitrides maksimaalse talutava annuseni. Jätku- ja säilitusfaaside eesmärk on saavutada täielik remissioon ja säilitada MDD sümptomite remissioon (Zhou 2015).

MDD ja TRD ravis kasutatakse mitmeid lähenemisviise ning see on sõltuv erinevatest teguritest k.a. patsiendi eripärast kui ka piirkondlikest suunistest (APA 2010, Bauer 2013, Cleare 2015).

Farmakoloogilised TRD ravimeetodid:

Antidepressantravi (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 liitmist / lahutamist.

Suukaudsed AD-d on efektiivsed ainult väikesel osal TRD-ga patsientidest ja retsidiivide risk on kõrge. **STAR * D uuringus reageeris kolmanda ja neljanda rea AD-ravile ainult 16,8% ja 16,3% patsientidest; remissiooni saavutas pärast kolmanda ja neljanda rea AD-ravi vastavalt ainult 13,7% ja 13,0% patsientidest.** Retsidiivide määr on seda suurem, mida enam raviliine on vaja kasutada; **STAR * D uuringus tõusis retsidiivide määr 40,1% -lt pärast ühe AD-ga ravi 71,1% -le pärast nelja AD-ravi** (Rush 2006, Rush 2009).

Enam kui 86% TRD-ga patsientidest ei saavuta remissiooni olemasolevate AD-dega, mille optimaalse efekti saavutamiseks kulub tavaliselt neli kuni kuus nädalat, mille tulemuseks on suboptimaalne relapsi ennetamine, mille retsidiivide mediaanaeg on vähem kui neli kuud (Rush 2006).

Ühelgi AD-l, atüüpilisel antipsühhootikumil ega muul ravimil ei ole tuvastatud piisavalt efektiivset toimet TRD-ravis ja ei ole registreeritud näidustusena TRD ravi.

Mittefarmakoloogilised TRD-ravimeetodid

Psühholoogilised/psühhoterapeutilised meetodid

TRD-ga patsientidel kasutatakse erinevaid psühhoterapeutilisi lähenemisi ja psühholoogilist nõustamist.

Füüsilised meetodid meditsiiniseadmetega

Siia alla liigituvad **elektrokonvulsioonravi (EKR ehk ECT), korduv transkraniaalne magnetiline stimulatsioon (rTMS), vagaalnärvi stimulatsioon (VNS) ja aju süva stimulatsioon (DBS)** (NICE 2010, Al-Harbi 2012b). Neil kõigil lähenemisviisidel on ühine teoreetiline alus ja nende eesmärk on meeleolu reguleerivate elektriliste impulsside häirimine, lähtestamine või muutmine. EKR on praegu kõige tavalisem ja järjepidevalt efektiivsem mittefarmakoloogiline ravi TRD korral, mille ravivastuse määr on 50–70%. VNS, rTMS ja DBS on mõnel juhul tõhusalt rakendatud TRD raviks, kuid piisavat tõendusmaterjali TRD ravis on vähe.

Hoolimata mitmete ravistrateegiatega olemasolust, ei ole paljude patsientide jaoks need siiski piisavad, et saavutada remissiooni. Madal täieliku remissiooni saavutamise osakaal on märkimisväärseks kliiniliseks väljakutseks kuna suurendab retsidiivide riski, püsib suitsiidirisk ning suureneb teiste psühhiaatriliste seisundite ja meditsiiniliste häirete haigestumus; tõstes kliinilisest ja majanduslikku koormust (Burt 2004, Kelsey 2004, Kennedy 2004). **Seetõttu on vajadus tõhusa ja kiiretoimelise ravi järele, eriti kõrgendatud suitsiidiriskiga patsientide puhul, mis aitab saavutada ja säilitada depressiivsete sümptomite taandumise.**

Hetkel ei ole spetsiaalselt TRD jaoks loodud ravijuhiseid. MDD diagnoosimiseks ja raviks on arvukalt kliinilisi juhiseid ning mõnes neist on ka soovitud raviresistentsuse kohta. Kõigis soovitatakse MDD esmatasandi ravi SSRI / SNRI-ga ning teise valiku ja edasise ravi valikuvõimalus jäetakse arsti eelistuste alla (peamiselt AD-de mitmekesisuse tõttu ning millede efektiivsus on üldiselt sarnane). Pärast MDD-ravi ebaõnnestumist ja TRD-diagnoosile üleminekut on ravijuhised piirkonniti erinevad. Enamikus juhendites soovitatakse sageli kahe AD kombinatsiooni, samas kui teised juhised soovivad AD augmentatsiooni mõne muu mitte-AD-raviga, näiteks ebatüüpiliste antipsühhootikumide (AAP), hüdroksüsiini, bensodiasepiini või liitiumiga (Parikh 2004, Al-Harbi 2012b, Charpeaud 2017). **Praegused ravijuhised, mis täpsustavad TRD-ga patsientide ravivõimalusi, rõhutavad olemasolevate võimaluste vähesust patsientidel, kes ei allu tavapärasele AD-ravile.**

Käesolev taotlus põhineb TRANSFORM 2 ja SUSTAIN 1, 2 uuringute publitseeritud andmetel

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- 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 otsing: „esketamine nasal spray“, valikukriteeriumiks oli täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid (Full text, Abstract), mis on avaldatud viimase 5 aasta jooksul, leiti 35 artiklit, millest esimese 9 seas on leitavad kõik TRD ja esketamiiniga seonduvad kliinilised uuringud, millest taotluses on kajastatud 3 kolmanda faasi uuringu tulemust

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

Põhiuuring (lühiajaline).

TRANSFORM-2 (ESKETINTRD3002) (Popova jt, 2009) - III faasi lühiajaline (4 nädalat) randomiseeritud, topeltpime, multitsentraalne, aktiivse kontrolliga uuring, mille eesmärk oli hinnata paindliku annuse 56 mg või 84 mg esketamiini ninasprei efektiivsust, ohutust ja talutavust koos uue alustatud suukaudse antidepressantraviga (AD-ga), võrreldes platseebo ninaspreiga ja koos uue alustatud suukaudse antidepressantraviga raviresistentse depressiooniga (TRD-ga) patsientidel.

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.

TRANSFORM-2 (ESKETINTRD3002) hõlmas 227 randomiseeritud patsienti, 3 patsienti ei saanud uuringuravimeid (ninasprei ega suukaudne AD) ning seetõttu ei kaasatud neid ohutusanalüüsi ja FAS-i. Lisaks ei saanud üks patsient nii ninasprei kui ka suukaudset AD-uuringu ravimit ning ta ei kuulu FAS-i. FAS-i kaasati 223 patsienti

Ravile resistentse depressiooni raviks kasutatud esketamiini ninasprei randomiseeritud aktiivrühma uuringus osalejad. TRANSFORM-2

Analüüsivalim	Spravato (esketamiin) + antidepressant (n=114)		Antidepressant + platseebo (n=109)	
	Mediaan	SD	Mediaan	SD
Vanus, aastates	44,9	12,58	46,4	11,14
Vanus MDD diagnoosimisel (aastates)	32,1	12,53	35,3	13,04
Praeguse episoodi kestus (nädalad)	11,4	124,28	118	187,37
Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score	37	5,69	37,3	5,66
	N	%	N	%
Sugu, n (%)				
Mehed	39	34,2	46	42,2
Naised	75	65,8	63	57,8
Riik				
Tšehhi	30	26,3	28	25,7
Saksamaa	10	8,8	10	9,2
Poola	20	17,5	18	16,5
Hispaania	9	7,9	9	8,3
Ameerika Ühendriigid	45	39,5	44	40,4
Eelnev suukaudne antidepressantravi ilma ravivastuseta (st ebaõnnestunud antidepressantravi)				
Antidepressantide arv (b)				
1 või 2	78	68,4	72	66,1
>=3	36	31,6	37	39,9
Antidepressantide klass				
Serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitor (SNRI)	77	67,5	75	68,8
Selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor (SSRI)	37	32,5	34	31,2
Antidepressant				
Duloksetiin	60	52,6	61	56
Estsitalopraam	21	18,4	17	15,6
Sertraliin	16	14	16	14,7
Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastav toime	17	14,9	15	13,8

SD=standardhälve

(a) mis tahes tööhõive liik hõlmab kategooriat „palgatöötajat”, varjatud tööd, koduperenaist või ülalpeetavat abikaasat ja üliõpilast; igat tüüpi töötus hõlmab kõiki kategooriaid, mis sisaldavad „töötuid”; „Muu” hõlmab pensionil olevaid isikuid ja teave puudub.

(b) Varasemate antidepressantide arv näitab antidepressante, mis on vähemalt 6 nädala jooksul ravivastuseta (defineeritud kui paranemine ≤ 25%) praeguse episoodi ajal lisaks ühele potentsiaalsele antidepressandile

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

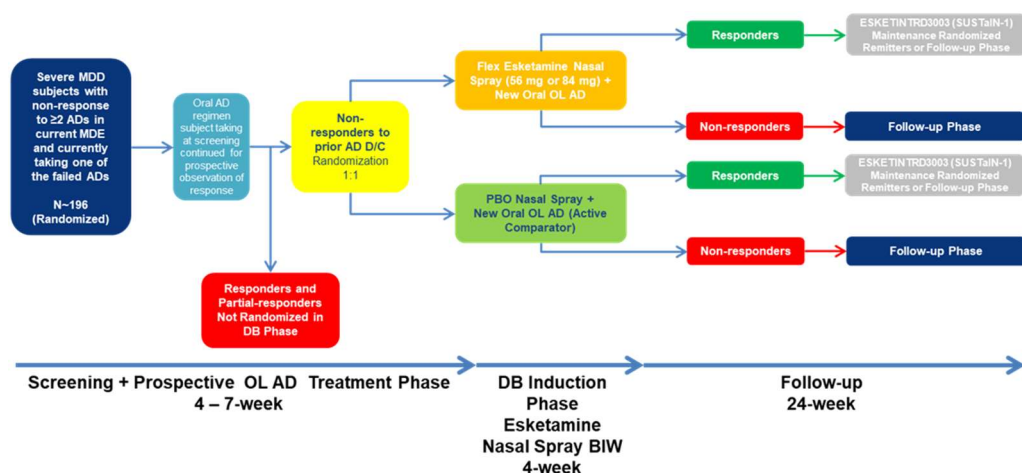
Ja

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Uuringufaasid:

Uuringu faasid	Kirjeldus
Skriining faas	Eelnev 4-nädalane jälgimine (vajadusel kuni 3-nädalase kitsendamise perioodiga), määramaks kindlaks praegusele AD ravile mittereageerivad patsiendid. Ravivastuseta patsiendid viiakse üle topelttime/induktsioonifaasi.
Topelttime/Induktsioonifaas	Topeltpimedas ravi induktsiooni faasis osalevad patsiendid lõpetavad senise AD-ravi ja alustavad uue suukaudse AD-ravi 4 nädala jooksul kombinatsioonis paindlikult manustatava esketamiini ninaspreiga (56 mg või 84 mg) või platseebo ninaspreiga. Ravivastusega patsientidel on võimalus osaleda jätku-uuringus SUSTAIN-1 (ESKETINTRD3003)
Jälgimise faas	Patsiendid, kes ei vasta jätku-uuringu SUSTAIN-1 (ESKETINTRD3003) tingimustele või loobuvad sellest, ja on saanud vähemalt ühe annuse ninasprei uuringuravimit, osalevad 24-nädalases jälgimise faasis.

Uuringu skemaatiline ülesehitus:



Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1, manustati 56 mg esketamiini ninaspreid või 84 mg esketamiini ninaspreid + uus suukaudne AD või uus suukaudne AD + platseebo ninaspreid. Esketamiini ninasprei manustati topeltpimedas induktsiooni faasis ambulatoorselt kaks korda nädalas.

TRANSFORM-2 (ESKETINTRD3002) uuringurühmad.

Uuringugrupp	Interventsioon
Esketamiin ninasprei 56 mg või 84 mg + suukaudne AD	Patsientidele antakse topeltpimedas induktsiooni faasis esketamiini ninasprei 56 mg või 84 mg kaks korda nädalas 4 nädala jooksul; esimene annus kõigile patsientidele on 56 mg esketamiini ninaspreid
Platseebo ninasprei + suukaudne AD	Patsientidele antakse topeltpimedas induktsioonifaasis fikseeritud annusena kaks korda nädalas 4 nädala jooksul sobivat platseebo ninaspreid.

Lisaks on suukaudne AD valik sõltuvalt ravi ajaloost, sealhulgas järgmised:

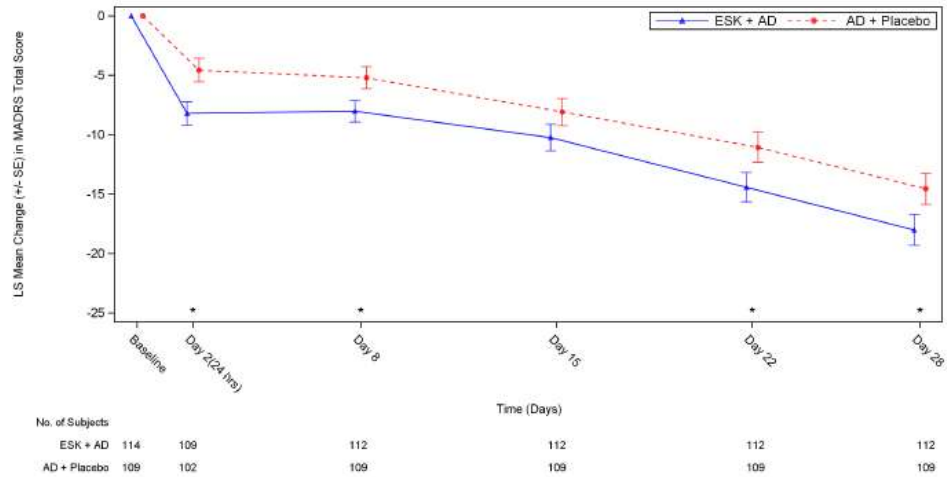
- **Duloksetiin**
- **Estsitalopraam**
- **Sertraliin**
- **Venlafaksiin XR**

Manustatud AD-de ravi annustamise kirjeldus:

Ravim (AD)	Annustamise skeem
Duloksetiin	Minimaalne terapeutiline annus 60 mg / päevas
Estsitalopraam	Tiitriti kuni annuseni 20 mg / päevas; kui ravimit ei talutud, vähendati annust minimaalseks terapeutiliseks annuseks 10 mg / päevas

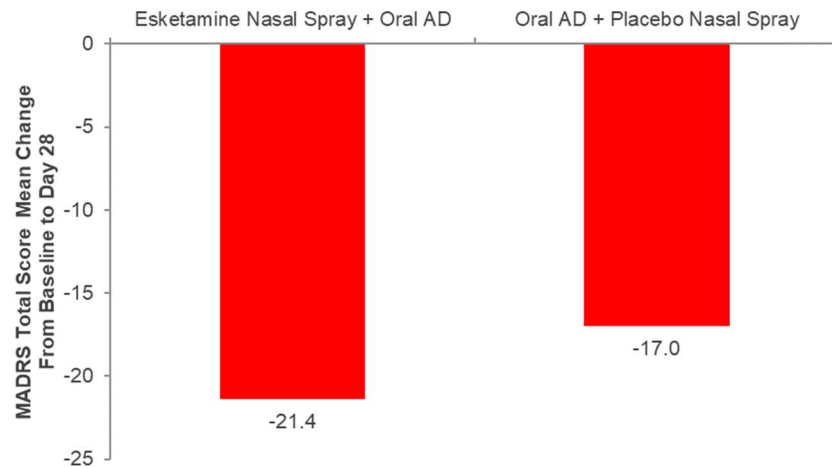
	<table border="1"> <tr> <td>Sertraliin</td> <td>Tiitriti kuni annuseni 200 mg / päevas; kui ravimit ei taluta, võib annuse vähendada minimaalseks terapeutiliseks annuseks 50 mg / päevas</td> </tr> <tr> <td>Venlafaksiin XR</td> <td>Tiitriti kuni annuseni 225 mg päevas, kuid kui ravimit ei taluta, võib annuse vähendada minimaalseks terapeutiliseks annuseks 150 mg päevas</td> </tr> </table>	Sertraliin	Tiitriti kuni annuseni 200 mg / päevas; kui ravimit ei taluta, võib annuse vähendada minimaalseks terapeutiliseks annuseks 50 mg / päevas	Venlafaksiin XR	Tiitriti kuni annuseni 225 mg päevas, kuid kui ravimit ei taluta, võib annuse vähendada minimaalseks terapeutiliseks annuseks 150 mg päevas																																															
Sertraliin	Tiitriti kuni annuseni 200 mg / päevas; kui ravimit ei taluta, võib annuse vähendada minimaalseks terapeutiliseks annuseks 50 mg / päevas																																																			
Venlafaksiin XR	Tiitriti kuni annuseni 225 mg päevas, kuid kui ravimit ei taluta, võib annuse vähendada minimaalseks terapeutiliseks annuseks 150 mg päevas																																																			
4.2.4 Uuringu pikkus	4 nädalat																																																			
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Depressiooni raskusastme muutus, mõõdetuna MADRS-i üldskooriga. MADRS koguskoori muutus 28. päeval võrreldes ravielsega (algtaasemega).																																																			
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>MADRS-i kogukoori muutus algtaasemest 28. päevani</p> <p>Efektiivsustulemus, kui MADRS-i üldskoori muutus, näitas esketamiini ninasprei + uus suukaudne AD paremust võrreldes uus suukaudne AD + platseebo ninasprei. Keskmine muutus algväärtusest (SD) 28. päeval oli -21,4 (12,32) esketamiini ninasprei + uue suukaudse AD korral ning -17,0 (13,88) uue suukaudse AD + platseebo ninasprei korral, mis näitas MADRS-i üldskoori olulist paranemist esketamiini ninasprei + uus suukaudne AD patsientide seas (tabel 1. ja joonis 2.). MMRM-i analüüsimudeli põhjal oli väikseim ruutkeskmine erinevus (SE) esketamiini ninasprei + uue suukaudse AD ning uue suukaudse AD + platseebo ninasprei vahel -4,0 (1,69). Ravirühmade vaheline erinevus oli statistiliselt oluline (ühepoolne p = 0,010). ANCOVA mudelil põhinevad tulemused olid kooskõlas MMRM analüüsiga (väikseim ruutkeskmine erinevus (SE) esketamiini ninasprei + uue suukaudse AD ning uue suukaudse AD + platseebo ninasprei vahel oli -3,5 (1,63) (tabel 1. ja joonis 1.). (MMRM-i analüüsi peetakse mujal maailmas esmaseks analüüsiks, kuid Euroopa Liidus ANCOVA LOCF analüüsi).</p> <p>Tabel 1: MADRS-i muutus baasväärtusest topeltpimeda induktsiooni faasi 28. päevani MMRM ja muutus baasväärtusest topeltpimeda induktsiooni faasi lõpp-punktini LOCF ANCOVA. (ESKETINTRD3002, täielik analüüsi kogum).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Spravato (esketamiin) ninasprei + suukaudne AD (n=114)</th> <th>Suukaudne AD + Platseebo ninasprei (n=109)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Change from baseline to day 28</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>101</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>-21.4 (12.32)</td> <td>-17.0 (13.88)</td> </tr> <tr> <td>Median (Range)</td> <td>-24.0 (-44; 13)</td> <td>-18.5 (-43; 8)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">MMRM analysis</td> </tr> <tr> <td>Diff. of LS means (SE) (esk + AD minus AD + Placebo)</td> <td>-4.0 (1.69)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>95% confidence interval on diff.</td> <td>-7.31; -0.64</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>1-sided p-value</td> <td>0.010</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Change from baseline to end point (DB)</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>112</td> <td>109</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>-19.6 (13.58)</td> <td>-16.3 (14.24)</td> </tr> <tr> <td>Median (Range)</td> <td>-23.0 (-44; 14)</td> <td>-18.0 (-43; 10)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">ANCOVA analysis</td> </tr> <tr> <td>Diff. of LS means (SE) (esk + AD minus AD + Placebo)</td> <td>-3.5 (1.63)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>95% confidence interval on diff.</td> <td>-6.67; -0.26</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>1-sided p-value</td> <td>0.017</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Märkus: MADRS koondhinne on vahemikus 0–60; kõrgem skoor näitab raskemat seisundit. Märkus. Negatiivne hinne muutus näitab paranemist. Lühendid: AD: antidepressant; ANCOVA: kovariatsiooni analüüs; DB: topeltpime; Esk: esketamiin; FAS: täielik analüüsikogum; LS: vähim ruut; LOCF: Last observation carried forward; MADRS: Montgomery – Åsbergi depressiooniskaala; MMRM: Mixed-effect model repeated measure; SD: standardhälve</p> <p>Joonis 1: MADRS-i koguskoori vähim ruut (LS) keskmine muutus (±SE) aja jooksul topeltpimedes induktsiooni faasis</p>		Spravato (esketamiin) ninasprei + suukaudne AD (n=114)	Suukaudne AD + Platseebo ninasprei (n=109)	Change from baseline to day 28			N	101	100	Mean (SD)	-21.4 (12.32)	-17.0 (13.88)	Median (Range)	-24.0 (-44; 13)	-18.5 (-43; 8)	MMRM analysis			Diff. of LS means (SE) (esk + AD minus AD + Placebo)	-4.0 (1.69)	-	95% confidence interval on diff.	-7.31; -0.64	-	1-sided p-value	0.010	-	Change from baseline to end point (DB)			N	112	109	Mean (SD)	-19.6 (13.58)	-16.3 (14.24)	Median (Range)	-23.0 (-44; 14)	-18.0 (-43; 10)	ANCOVA analysis			Diff. of LS means (SE) (esk + AD minus AD + Placebo)	-3.5 (1.63)	-	95% confidence interval on diff.	-6.67; -0.26	-	1-sided p-value	0.017	-
	Spravato (esketamiin) ninasprei + suukaudne AD (n=114)	Suukaudne AD + Platseebo ninasprei (n=109)																																																		
Change from baseline to day 28																																																				
N	101	100																																																		
Mean (SD)	-21.4 (12.32)	-17.0 (13.88)																																																		
Median (Range)	-24.0 (-44; 13)	-18.5 (-43; 8)																																																		
MMRM analysis																																																				
Diff. of LS means (SE) (esk + AD minus AD + Placebo)	-4.0 (1.69)	-																																																		
95% confidence interval on diff.	-7.31; -0.64	-																																																		
1-sided p-value	0.010	-																																																		
Change from baseline to end point (DB)																																																				
N	112	109																																																		
Mean (SD)	-19.6 (13.58)	-16.3 (14.24)																																																		
Median (Range)	-23.0 (-44; 14)	-18.0 (-43; 10)																																																		
ANCOVA analysis																																																				
Diff. of LS means (SE) (esk + AD minus AD + Placebo)	-3.5 (1.63)	-																																																		
95% confidence interval on diff.	-6.67; -0.26	-																																																		
1-sided p-value	0.017	-																																																		

LOCF ANCOVA analüüs (ESKETINTRD3002, täielik analüüsi kogum)



Märkus: LS keskmine ja SE põhinesid kovariantsuse (ANCOVA) mudeli analüüsil. Negatiivne hinde muutus näitab paranemist. * Ühepoolne $p < 0,025$
 Märkus: 28. päev LOCF on sama, mis lõpp-punkt (topeltpime).

Joonis 2: MADRS koguskoori keskmine muutus algtasemest topeltpimed induktiooni faasi 28. päevani. (ESKETINTRD3002, täielik analüüsi kogum)

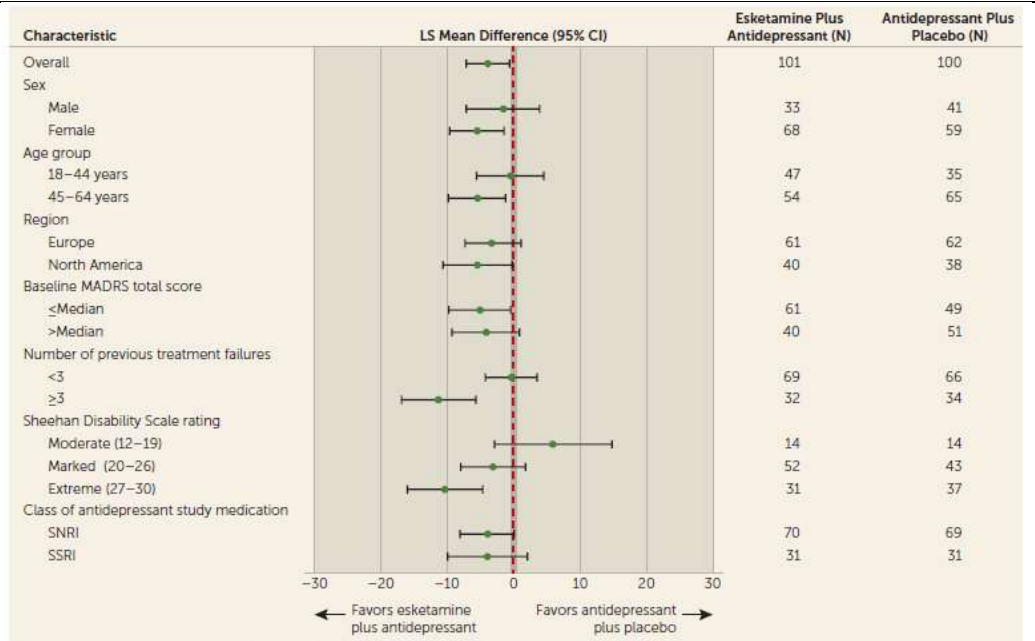


Lühendid: AD: Antidepressant; FAS täielik analüüsi kogum; MADRS: Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale

Ravivastus oli kiire ja suurenes aja jooksul korduva annustamise järel, uuringurühmade vaheline erinevuste ruutkeskmise oli 23,3, soosides esketamiini ninaspreid (95% CI = 25,75, 20,85) 24 tundi pärast annustamist (st 2. päeva visiidil), 22,9 (95% CI = 25,17, 20,59) 8. päeval, 22,0 (95% CI = 24,78, 0,82) 15. päeval, 23,8 (95% CI = 26,87, 20,65) 22. päeval ja, nagu eespool märgitud, 24,0 (95% CI = 27,31, 20,64) 28. päeval ($p = 0,020$) (joonis 1).

Esmase tulemusnäitaja alamrühma analüüs näitas esketamiini ninasprei soositud kasu alamrühmades, sealhulgas vanus, sugu, piirkond, algtaseme raskusaste, varasemate ravide ebaõnnestumiste arv, funktsioonihäired ja suukaudse antidepressandi klass (SNRI ja SSRI) (joonis 2).

Joonis 2. Ravierinevuste forestplot MADRS skoori muutumisel algtasemest topeltpimedas ravifaasis 28. päevani randomiseeritud aktiivse kontrolliga esketamiini ninasprei uuringus ravimresistentse depressiooni korral



^aData are differences of least square (LS) means (95% CI) from a mixed model for repeated measures, by subgroup. Subgroups of ≤15 patients or considered confounded on data review are not presented. Number of previous treatment failures refers to number of antidepressants taken with nonresponse in addition to one prospective antidepressant. SNRI=serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI=selective serotonin reuptake inhibitor.

4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Peamised teisesed tulemusnäitajad (testitud ettemääratud järjestuses 1.-3.)	
	Kliinilise ravivastuse alguse muutus, mõõdetuna MADRS-i üldskooriga	Kliinilise ravivastuse algus (MADRS-i üldskoori paranemine $\geq 50\%$ 2. päevaks), mis säilis 4-nädalase topeltpimedada induktsiooni faasi lõpuni
	Funktsionaalse mõju ja sellega seotud puude muutus, mõõdetuna SDS-i üldskooriga	Patsiendi teatatud funktsionaalse ja sellega seotud puude muutus algtasemest, mida hinnatakse SDS-i üldskooriga topeltpimedada induktsiooni faasi lõpus
	Depressiivsete sümptomite muutus, mõõdetuna PHQ-9 üldskooriga	Patsiendi teatatud depressiivsete sümptomite muutus algtasemest, kasutades PHQ-9 üldskoori topeltpimedada induktsiooni faasi lõpus
	Täiendavad teisesed tulemusnäitajad	
	Täieliku ravivastuse saajate arvu muutus, mõõdetud MADRS üldskooriga	Täieliku ravivastuse saanud patsientide osakaal (MADRS-i koguarvu vähenemine $\geq 50\%$ võrreldes algtasemega) topeltpimedada induktsiooni faasi jooksul
	Remissioonis olevate patsientide arvu muutus, mõõdetud MADRS üldskooriga	Remissioonis olevate patsientide osakaal (MADRS ≤ 12) topeltpimedada induktsiooni faasi jooksul
	Täieliku ravivastuse saajate arvu muutus, mõõdetud SDS-skooriga	Täieliku ravivastuse saanud patsientide osakaal (SDS üldskoor ≤ 12 ja üksik tulemi skoor igapäev ≤ 4) topeltpimedada induktsiooni faasi jooksul
	Remissiooni saavutanud patsientide arvu muutus, mõõdetud SDS-skooriga	Remissiooni saavutanud patsientide osakaal (SDS üldskoor ≤ 6 ja üksik tulemi skoor igapäev ≤ 2) topeltpimedada induktsiooni faasi jooksul
	Depressiooni raskusastme muutus, mõõdetuna CGI-S skooriga	Depressiooni raskusastme muutus baasväärtusest, mida hinnati CGI-S skooriga topeltpimedada induktsiooni faasi lõpus
Ärevuse sümptomite muutus, mõõdetuna GAD-7 üldskooriga	Patsiendi teatatud ärevuse muutus algtasemest, kasutades GAD-7 üldskoori topeltpimedada induktsiooni faasi lõpus	
HR-QoL ja tervisliku seisundi muutus, mõõdetuna EQ-5D-5L abil	Patsiendi teatatud tervisega seotud elukvaliteedi ja tervisliku seisundi muutused algtasemest topeltpimedada induktsiooni faasi lõpus, mida hinnati EQ-5D-5L	

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Kliinilise ravivastuse algus											
	<p>Kliinilise ravivastuse saavutas 7,9% esketamiini ninasprei + suukaudse AD rühma patsientidest ning 4,6% patsientidest platseebo ninasprei + suukaudne AD rühmas. Ravirühmade vaheline erinevus ei olnud statistiliselt oluline: ühepoolne $p = 0,025$ (koefitsientide suhe 1.79; 95% CI (usaldusvahemik): 0.57, 5.67) (tabel 1 ja 2). Seega ei saa peamiste teiseste tulemusnäitajate SDS-i (Sheehani puude skaala) koguskoor ja PHQ-9 (Patsientide tervise küsimustik) skoori etteantud testimisjärjestuse põhjal formaalselt hinnata.</p> <p>Tabel 1: Kliinilise ravivastuse algus põhinedes MADRS üldskooril: Topeltpime induktsiooni faasi (ESKETINTRD3002) täielik analüüsi kogum</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Spravato (esketamiin) ninasprei + suukaudne AD (n=114)</th> <th>Suukaudne AD + Platseebo ninasprei (n=109)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Onset of clinical response, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>114</td> <td>109</td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>9 (7.9%)</td> <td>5 (4.6%)</td> </tr> </tbody> </table>		Spravato (esketamiin) ninasprei + suukaudne AD (n=114)	Suukaudne AD + Platseebo ninasprei (n=109)	Onset of clinical response, n (%)			N	114	109	Yes	9 (7.9%)
	Spravato (esketamiin) ninasprei + suukaudne AD (n=114)	Suukaudne AD + Platseebo ninasprei (n=109)										
Onset of clinical response, n (%)												
N	114	109										
Yes	9 (7.9%)	5 (4.6%)										

No	105 (92.1%)	104 (95.4%)
Generalized Cochran-Mantel-Haenszel test¹		
1-sided p-value (esk + AD vs. AD + placebo)²	0.161	-
Odds ratio (95% CI)³	1.79 (0.57, 5.67)	-

AD: Antidepressant; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; CI: usaldusvahemik

1: Üldine Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test ravitulemuste keskmise skoori erinevuse osas, kohandades seda vastavalt suukaudse AD (SNRI või SSRI) klassile

2: Analüüsi võib pidada statistiliselt oluliseks 1-poolsel 0,025 tasemel ainult siis, kui ka MADRS-i üldskoori analüüs on samuti oluline. Kui see pole statistiliselt oluline, ei saa kliinilise ravivastuse algust ametlikult hinnata ja p-väärtusele ei tohiks viidata

3: Esketamiin ninasprei + suukaudse AD korral kliinilise ravivastuse saavutamise tõenäosus jagatud suukaudse AD + platseebo ninasprei kliinilise vastuse ilmnemise tõenäosusega

Peamiste sekundaarsete tulemusnäitajate analüüsi kohaselt oli patsientide osakaal, kelle MADRS-i skoor langes 2. päevaks (24 tundi pärast ühekordset annust) rohkem kui 50% ja kes säilitasid ka selle vähenemise ulatuse 28. päeval (esimene peamine sekundaarne tulemusnäitaja) esketamiini ninasprei + antidepressantide rühmas kõrgem kui antidepressantide + platseebo ninasprei rühmas (ühiksa 114 patsiendist [7,9%] võrreldes viiega 109 patsiendist [4,6%]), kuigi erinevus polnud märkimisväärne (p = 0,321) (Tabel 1 ja 2).

Tabel 2. Peamised teisete tulemusnäitajate lõpp-tulemused topeltpimedas faasis

	Esketamine + Antidepressant		Antidepressant + Placebo	
Early Onset of Sustained Clinical Response^a				
N	114		109	
Yes, n (%)	9 (7.9%)		5 (4.6%)	
Generalized Cochran-Mantel-Haenszel test^b				
2-sided p-value	0.321 ^c			
Odds ratio ^d (95% CI)	1.79 (0.57; 5.67)			
Sheehan Disability Scale Total Score				
Baseline				
N	111		104	
Mean (SD)	24.0 (4.07)		24.2 (4.38)	
Change from baseline to day 28				
N	86		85	
Mean (SD)	-13.6 (8.31)		-9.4 (8.43)	
MMRM analysis^e				
Difference of LS means ^f (SE)	-4.0 (1.17)			
95% CI on difference	-6.28; -1.64			
Effect size (95% CI)	0.48 (0.17, 0.78)			
Patient Health Questionnaire Total Score				
Baseline				
N	114		109	
Mean (SD)	20.2 (3.63)		20.4 (3.74)	
Change from baseline to day 28				
N	104		100	
Mean (SD)	-13.0 (6.42)		-10.2 (7.80)	
MMRM analysis^e				
Difference of LS means ^f (SE)	-2.4 (0.88)			
95% CI on difference	-4.18; -0.69			
Effect size (95% CI)	0.34 (0.06, 0.61)			

CI = confidence interval; CMH = generalized Cochran-Mantel-Haenszel; LS = least squares; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MMRM = mixed model for repeated measures; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire; SDS = Sheehan Disability Scale; SE = standard error

a. Kliinilise ravivastuse ilmnemine, mida määratleti kui MADRS-i üldskoori paranemist $\geq 50\%$ algväärtusest, algusega 2. päev, mis püsis 28. päevani. Patsientidel lubati üks ravivastuse puudumine 8., 15. või 22. päeval, eeldusel, et skoor oli $\geq 25\%$ parendamine. Patsientidel, kes jätsid hindamise vahele või kes katkestasid ravi varakult, ei peetud kliinilise vastuse algust ilmnevaks.

b. CMH-test ravitulemuste keskmise skoori erinevuse osas, kohandades seda vastavalt suukaudse antidepressandi (SNRI või SSRI) riigile ja klassile.

c. Esketamiin ninasprei + antidepressant vs. antidepressant + platseebo, võib analüüsi pidada statistiliselt oluliseks kahepoolsel 0,050 tasemel ainult siis, kui ka MADRS-i üldskoori analüüs oli oluline.

d. Esketamiini ninasprei + antidepressandi kliinilise vastuse ilmnemise tõenäosus jagatud antidepressandi + platseebo kliinilise ravivastuse ilmnemise tõenäosusega.

e. Ravitoime test põhines MMRM-il, muutusega võrreldes algtaasemega kui ravivastuse muutujaga ja fikseeritud efektiga ravitingimuste tingimustele (esketamiin ninasprei + antidepressant, antidepressant + platseebo), päev, riik, antidepressandi klass (SNRI või SSRI) ja ravi- päeva ja algväärtuse kovariandina.

f. Esketamiin ninasprei + antidepressant miinus antidepressant + platseebo.

Esketamiin ninasprei + antidepressantide rühmas 18 patsiendil 109-st (16,5%) täheldati varajast ravivastust (MADRS-i skoori vähenemine enam kui 50%), võrreldes võrdlusravi 11-l patsiendil 102-st (10,8%). Arvestades esimese peamise teisese tulemusnäitaja statistilise olulisuse puudumist, ei olnud kahe teise peamise tulemusnäitaja analüüsi võimalik ametlikult hinnata. Sellegipoolest **soosisid patsiendi teatatud SDS-i ja PHQ-9 skooride muutused algtasemest kuni 28-nda päevani esketamiini ninasprei + antidepressandi rühma võrreldes võrdlusgrupiga** (väikseima ruutkeskmise vahe -4,0 [95% CI = -6,28,-1,64] ja -2.4 [vastavalt 95% CI = -4,18,-0,69]) (tabel 2). Keskmise SDS-i muutus algväärtusest (SD) 28. päeval oli -13,6 (8,31) esketamiini ninasprei + suukaudse AD korral ning -9,4 (8,43) platseebo ninasprei + suukaudse AD korral (tabel 2). **PHQ-9 üldskoori muutus näitas depressioonisümptomite paranemist sarnaselt nagu ka SDS-i funktsionaalsed tulemused esketamiini ninasprei + suukaudne AD patsientide rühmas** võrreldes suukaudse AD + platseebo ninaspreiga ravitud patsientide rühmas. Keskmise muutus algväärtusest (SD) 28. päeval oli -13,0 (6,42) esketamiini ninasprei + suukaudne AD korral ja -10,2 (7,80) platseebo ninasprei + suukaudne AD korral (tabel 2).

EQ-5D

Keskmise tervisliku seisundi indeksi skoor paranes (suurenes) algtasemest topeltpimeda induktsiooni faasi lõpp-punktini mõlemas ravirühmas:

- Algvaartuse keskmine (SD) tervisliku seisundi indeks oli esketamiini ninasprei + suukaudse AD-ga ravitud patsientide korral 0,530 (0,2081) ja 0,501 (0,2143) suukaudse AD + platseebo ninasprei abil ravitud patsientide puhul.
- Topeltpimeda induktsiooni faasi lõpp-punktis oli keskmine (SD) tervisliku seisundi indeks esketamiini ninasprei + suukaudse AD-ga ravitud patsientide korral 0,817 (0,1777) ja suukaudse AD + platseebo ninasprei abil ravitud patsientide puhul 0,735 (0,2296).
- Esketamiini ninasprei + suukaudse AD-ga ravitud patsientide tervisliku seisundi indeksi keskmised (SD) muutused algtasemest kuni lõpp-punktini olid 0,288 (0,2317) ja suukaudse AD + platseeboga ninaspreiga ravitud patsientide puhul 0,231 (0,2506).

Keskmise üldskoor ja EQ-VAS skoor paranesid samuti algtasemest topeltpimeda induktsiooni faasi lõpp-punktini. Keskmise (SD) muutub baasväärtusest topeltpimeda induktsiooni faasi lõpp-punktini:

- Üldskoor oli -23,2 (16,64) esketamiini ninasprei + suukaudse AD-ga ravitud patsientide korral ja -17,1 (19,66) suukaudse AD-ga + platseebo ninaspreid saanud patsientide korral.
- EQ-VAS skoor oli esketamiini ninasprei + suukaudse AD-ga ravitud patsientide korral 29,1 (26,32) ja suukaudse AD-ga + platseebo ninaspreiga ravitud patsientide korral 20,9 (26,60).

Ravivastuse ja remissiooni määrad

Post hoc analüüside käigus **suurenes** topeltpimeda ravi faasis aja jooksul mõlemas ravirühmas **ravile reageerinud ja remissiooniga patsientide osakaal**; ravivastusega 28. päeval oli 70 patsienti 101-st (69,3%) esketamiin ninasprei + antidepressant grupis ning 52 patsienti 100-st (52,0%) platseebo + antidepressandi grupis (riskisuhe = 2,4, 95% usaldusintervall = 1,30, 4,54) ning 28. päeval oli remissioonis vastavalt uuringurühmadele 53 patsienti 101-st (52,5%) ja 31 patsienti 100-st (31,0%) (tabel 3).

Tabel 3: Ravivastuse ja remissiooni määrad põhinedes MADRS-I üldskooril topeltpimeda induktsiooni faasi aja jooksul (ESKETINTRD3002, täielik analüüsi kogum)

	Ravivastus		Remissioon	
	Esketamiin ninasprei + suukaudne AD	Suukaudne AD + Platseebo ninasprei	Esketamiin ninasprei + suukaudne AD	Suukaudne AD + Platseebo ninasprei
Päev 2 (24 tundi)	18/109 (16.5%)	11/102 (10.8%)	10/109 (9.2%)	6/102 (5.9%)
Päev 8	15/109(13.8%)	13/105(12.4%)	8/109 (7.3%)	7/105 (6.7%)
Päev 15	29/107 (27.1%)	23/102 (22.5%)	13/107 (12.1%)	13/102 (12.7%)
Päev 22	54/103 (52.4%)	35/104(33.7%)	32/103 (31.1%)	20/104 (19.2%)
Päev 28	70/101 (69.3%)	52/100 (52.0%)	53/101 (52.5%)	31/100 (31.0%)

Märkus: Patsient määratletakse ravile reageerijana konkreetset ajahetkel, kui MADRS-i üldskoori paranemine protsentides algtasemest on vähemalt 50%. Patsient on antud ajahetkel remissioonis, kui MADRS-i koguskoor on ≤12

Muud tulemused:

Mõlemas uuringugrupis esinenud üldise ärevushäire skaala (GAD) keskmine skoor langes algtasemest topeltpimedas ravi faasi lõpp-punktini -7,9 [SD = 6,12] 13,2-st (algväärtus) esketamiini ninasprei + antidepressandi rühmas ja -6,8 [SD = 5,75] 13,1-st (algväärtus) antidepressandi + platseebo rühmas (väikseima ruutkeskmise väärtuse erinevus = -1,0, 95% CI = -2,35, 0,28).

Keskmine CGI-S skoor paranes mõlemas rühmas topeltpimedas ravi faasi algväärtusest kuni lõpp-punktini, esketamiini ninasprei + antidepressandi rühmas oli keskmine muutus algtasemest -2,0 (vahemik = -5 kuni 1; kvartiilide vahemik = 2) ja -2,0 (vahemik = 25 kuni 1; kvartiilide vahemik = 3) antidepressandi + platseebo rühmas (vt tabel 4). ANCOVA analüüs, mis põhines muutuste astmetel, näitas arvulist erinevust, eelistades esketamiini ninasprei rühma võrreldes võrdlusrühmaga, koefitsiendisuhtega 2,8 (95% usaldusväärne intervall = 1,14, 7,68), mis viitab 2,8 korda suurema CGI-S skoori tõenäosusele esketamiini ninasprei grupi patsientide seas lõpp-punktis kui võrdlusgrupi patsientidel.

Tabel 4. (CGI-S): Muutus algväärtusest kuni topeltpime uuringufaasi lõpp-punktini

	Esketamine + Antidepressant N = 114	Antidepressant + Placebo N = 109
Baseline		
N	113	109
Median (Range)	5.0 (4; 7)	5.0 (4; 7)
Change from baseline to endpoint		
N	111	109
Median (Range)	-2.0 (-5; 1)	-2.0 (-5; 1)
2-sided p-value ^a	0.034 ^b	

LS = least squares;

Märkus: CGI-S tulemus on vahemikus 1 (normaalne, mitte üldse haige) kuni 7 (kõige raskemini haigete patsientide hulgas). Väärtused 0 (pole hinnatud) jäetakse analüüsist välja.

Märkus. Negatiivne hinde muutus näitab paranemist.

Ohutuse ülevaade

Kõrvaltoimed

Üldiselt esines kõrvaltoimeid 98/115 (85,2%) patsientidest, kes said esketamiini ninaspreid + suukaudne AD ja 66/109 (60,6%) patsientidest, kes said platseebo ninasprei + suukaudne AD, topeltpimedas faasi jooksul vähemalt üks ravist tulenev kõrvaltoime (TEAE). Topeltpimedas faasis esketamiini ninasprei + suukaudse AD rühma kõige sagedasemad (> 10%) TEAE-d olid dissotsiatsioon (26,1%), iiveldus (26,1%), vertiigo (26,1%), düsgeusia (24,3%), pearinglus (20,9%), peavalu (20,0%), unisus (13,0%), nägemise hägustumine (12,2%), paresteesia (11,3%) ja ärevus (10,4%). Platseebo ninasprei + suukaudse AD rühmas olid (> 10%) levinumad TEAE-d peavalu (17,4%) ja düsgeusia (11,9%).

Vererõhu muutus

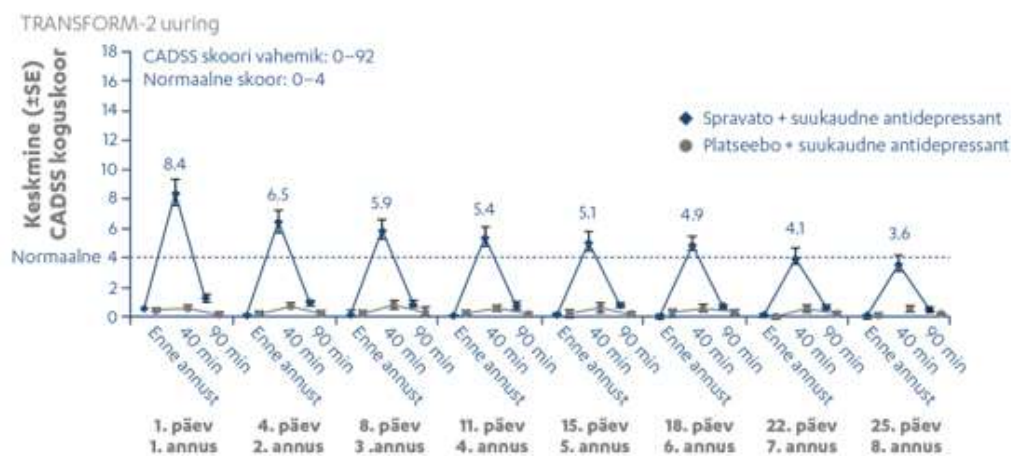
Esketamiini ninasprei + suukaudse AD rühmas saavutas mõõduv vererõhu muutus haripunkti 40 minutit pärast annuse manustamist, süstoolse vererõhu maksimaalne keskmine tõus (kõigil annustamispäevadel) oli 11,6 mmHg esketamiini ninasprei + suukaudne AD rühmas ja 5,0 mmHg platseebo ninasprei + suukaudne AD rühmas. Diastoolse vererõhu maksimaalne keskmine tõus (kõigil annustamispäevadel) oli vastavalt 8,1 mmHg ja 4,5 mmHg esketamiini ninasprei + suukaudne AD ja platseebo ninasprei + suukaudne AD rühmas.

Dissotsiatsioon ja tajutavad muutused

Olemasolevad dissotsiatiivsed sümptomid ja ajutised tajutavad mõjud, mida mõõdeti CADSS-i abil (joonis 1), algasid vahetult pärast esketamiini ninasprei annustamise algust, saavutasid maksimumi 40 minutiga, kadusid tavaliselt 1,5 tunniga ja nõrgenesid korduva annustamisega (keskmine CADSS skoori muutus enne manustamist 40 minutini pärast manustamist vähenes 7,8-lt [SE = 0,84] 1. päeval kuni 3,5-ni [SE = 0,55] 25. päeval). Psühhosi sümptomitest ega kõrvaltoimetest ei teatatud. Ravile reageerijate osakaal 28. päeval oli võrreldav patsientidega, kellel tekkis

dissotsiatsioon (maksimaalne CADSS skoor >4 esimesel päeval) ja kellel seda ei esinenud (maksimaalne CADSS skoor ≤ 4 esimesel päeval), ravivastuse määr oli vastavalt 68,5% ja 70,2%.

Joonis 1. Dissotsiatsiooni raskusastme vähenemine ajas.



Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS)

CADSS on hetkel esinevate dissotsiatiivsete sümptomite mõõtmise vahend (Bremner jt, 1998) ja seda kasutati ravis ilmnevate dissotsiatiivsete sümptomite hindamiseks. CADSS koosneb 23 subjektiivsest elemendist, mis on jagatud 3 komponendiks: depersonalisatsioon, derealisatsioon ja amneesia. Osalejate vastused on kodeeritud 5-pallisel skaalal (0 = üldse mitte, kuni 4 = äärmiselt).

Igal intranasaalsel ravipäeval loeti umbes pooled (≥44,3%) patsientidest esketamiini ninasprei + antidepressantide rühmas ning ≥92,0% patsientidest antidepressanti + platseebo rühmas valmis koju minema (üldise kliinilise seisundi põhjal, sealhulgas sedatsioon, vererõhk ja muud kõrvaltoimed) 1 tund pärast annustamist, vastavalt kliinilisele hinnangule (Global Assessment of Discharge Readiness (CGADR)) ja enam kui 90% igas ravirühmas 1,5 tundi pärast annustamist (vastavalt 93,2% ja 98,9% esketamiini ninasprei ja võrdlusravi puhul). Kõik patsiendid olid valmis koju minema 3 tunni jooksul.

Pärast esketamiini ninasprei kasutamise lõpetamist arsti poolt kontrollitud võõrutusnähtude (Physician Withdrawal Checklist; 20-Item (PWC-20)) muutused olid kooskõlas depressiooni ja ärevuse sümptomite täheldatud muutustega. Kõige sagedamini esinenud (≥25%) sümptomid esketamiini ninasprei + antidepressandi rühmas olid väsimus-letargia / energiapuudus, nõrkus, düsfooriline meeleolu / depressioon, isutus ning rahutus / agitatsioon ning antidepressant + platseeborühmas: unetus, ärrituvus ja düsfooriline meeleolu / depressioon. Pärast 1 või 2 nädalat esketamiini ninaspreiga ravi lõpetamist ei ilmnunud selgeid ärajäämanähtusi. Jälgimisfaasis ei olnud teateid ravi kuritarvitamise kohta.

**Kokkuvõte
TRANSFORM-2
uuringutulemustest:**

	Tulemusnäitaja mõõdik	Kirjeldus	Tulemus
Esmane tulemusnäitaja	Depressiooni raskuse muutus, mõõdetuna MADRS-i koordhindega	Muutus algtasemest (1. päev enne randomiseerimist) 4-nädalase topeltpimedada induktsiooni faasi lõpus	ESK + OAD = -21.4 PBO + OAD = -17.0 LS keskmine erinevus = -4.0 P=0.020
Teisene tulemusnäitaja	Peamised teised tulemusnäitajad (testitud ettemääratud järjestuses 2.-4.)		
	Kliinilise ravivastuse alguse muutus, mõõdetuna MADRS-i üldskooriga.	Kliinilise ravivastuse algus (MADRS-i üldskoori paranemine ≥50 2. päevaks), mis säilis 4-nädalase topeltpimedada induktsiooni faasi lõpuni	ESK + OAD = 7.9% PBO + OAD = 4.6% P=0.321 Arvestades esmase tulemusnäitaja statistilise olulisuse puudumist, ei olnud kahe teise peamise teise tulemusnäitaja analüüsi võimalik ametlikult hinnata

Funktsionaalse mõju ja sellega seotud puude muutus, mõõdetuna SDS-i üldskooriga,	Patsiendi teatatud funktsionaalse ja sellega seotud puude muutus algtasemest, mida hinnatakse SDS-i üldskooriga topeltpimeda induktsiooni faasi lõpus	Ei ole võimalik ametlikult hinnata, kuid ESK + OAD = -13.6 PBO + OAD = -9.4 LS keskmine erinevus = -4.0 (CI = -6.28; -1.64)
Depressiivsete sümptomite muutus, mõõdetuna PHQ-9 üldskooriga	Patsiendi teatatud depressiivsete sümptomite muutus algtasemest, kasutades PHQ-9 üldskoori topeltpimeda induktsiooni faasi lõpus	Ei ole võimalik ametlikult hinnata, kuid ESK + OAD = -13.0 PBO + OAD = -10.2 LS keskmine erinevus = -2.4 (CI = -4.18; -0.69)
Täiendavad teisesed tulemusnäitajad		
Täieliku ravivastuse saajate arvu muutus, mõõdetud MADRS üldskooriga	Täieliku ravivastuse saanud patsientide osakaal (MADRS-i koguarvu vähenemine $\geq 50\%$ võrreldes algtasemega) topeltpimeda induktsiooni faasi jooksul	ESK + OAD = 69.3% PBO + OAD = 52.0%
Remissioonis olevate patsientide arvu muutus, mõõdetud MADRS üldskooriga	Remissioonis olevate patsientide osakaal (MADRS ≤ 12) topeltpimeda induktsiooni faasi jooksul	ESK + OAD = 52.5% PBO + OAD = 31.0%
Täieliku ravivastuse saajate arvu muutus, mõõdetud SDS-skooriga	Täieliku ravivastuse saanud patsientide osakaal (SDS üldskoor ≤ 12 ja üksik tulemi skoor igaüks ≤ 4) topeltpimeda induktsiooni faasi jooksul	Päev 15 ESK + OAD = 39.1% PBO + OAD = 15.6% Päev 28 ESK + OAD = 57.0% PBO + OAD = 39.5%
Remissiooni saavutanud patsientide arvu muutus, mõõdetud SDS-skooriga	Remissiooni saavutanud patsientide osakaal (SDS üldskoor ≤ 6 a ja üksik tulemi skoor igaüks ≤ 2) topeltpimeda induktsiooni faasi jooksul	Päev 15 ESK + OAD = 15.2% PBO + OAD = 4.4% Päev 28 ESK + OAD = 39.5% PBO + OAD = 20.9%
Depressiooni raskusastme muutus, mõõdetuna CGI-S skooriga	Depressiooni raskusastme muutus baasväärtusest, mida hinnati CGI-S skooriga topeltpimeda induktsiooni faasi lõpus	ESK + OAD = -2.0 (vahemik=25 kuni 1; kvartiilidevaheline vahemik =2) PBO + OAD = -2.0 (vahemik=25 kuni 1; kvartiilidevaheline vahemik =3) (paranenud CGI-S skoori lõppnäitaja koefitsiendid esketamiini ninasprei rühmas olid 2,8 korda suuremad kui võrdlusgrupis)
Ärevuse sümptomite muutus, mõõdetuna GAD-7 üldskooriga	Patsiendi teatatud ärevuse muutus algtasemest, kasutades GAD-7 üldskoori topeltpimeda induktsiooni faasi lõpus	ESK + OAD = -7.9 PBO + OAD = -6.8 LS keskmine erinevus = -1.0 (CI=-2.35, 0.28)
HR-QoL ja tervisliku seisundi muutus, mõõdetuna EQ-5D-5L abil	Patsiendi teatatud tervisega seotud elukvaliteedi ja tervisliku seisundi muutused algtasemest topeltpimeda induktsiooni faasi lõpus, mida hinnati EQ-5D-5L	ESK + OAD = 0.288 [SD = 0.2317] PBO + OAD = 0.231 [SD = 0.2506]
Lühendid: ESK – esketamiin, PBO platseebo, OAD – suukaudne antidepressant		

Pikaajaline efektiivsusuuring

SUSTAIN-1 (ESKETINTRD3003) (Daly jt, 2019) - III faasi pikaajaline randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega aktiivse kontrolliga mitmekeskuseline uuring, mille eesmärk oli hinnata esketamiini ninasprei ja uue suukaudse AD efektiivsust võrreldes uue suukaudse AD ja platseebo ninaspreiga depressiooni sümptomite taandumise edasilükkamisel praegu remissioonil olevatel TRD patsientidel, aga samuti esketamiini ninasprei ja suukaudse AD ohutust, talutavust ja tõhusust võrreldes suukaudse AD ja platseebo ninaspreiga

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.

SUSTAIN-1 (ESKETINTRD3003) uuringus osales kokku 705 kinnitatud TRD näidustusega täiskasvanut, neist 437 (62,0%) olid vahetult kaasatud patsiendid ja 268 ületunud patsiendid, kes lõpetasid topeltpimedas induktsiooni faasi, 150 (21,3%) patsienti TRANSFORM-1-st (ESKETINTRD3001) ja 118 (16,7%) patsienti TRANSFORM-2-st (ESKETINTRD3002), kes näitasid ravivastust selle induktsioonifaasi lõpus (ravivastus: MADRS-i üldskoori vähenemine $\geq 50\%$ võrreldes algtasemega 4. nädala lõpus topeltpimedas induktsioonifaasis).

Analüüsivalim	Stabiilne remissioon ravieelsel tasemel		Stabiilne ravivastus ravieelsel tasemel	
	Esketamiin ninasprei ja suukaudne antidepressant (n=90)	Suukaudne antidepressant ja platseebo ninasprei (n=86)	Esketamiin ninasprei ja suukaudne antidepressant (n=62)	Suukaudne antidepressant ja platseebo ninasprei (n=59)
Vanus, keskmine (SD) [vahemik], aastates	45,4 (12,12) [19-64]	46,2 (11,16) [19-64]	47,2 (11,00) [23-63]	46,7 (9,76) [24-64]
Sugu				
Mehed	32 (35,6)	27 (31,4)	24 (38,7)	17 (28,8)
Naised	58 (64,4)	59 (68,6)	38 (61,3)	42 (71,2)
Regioon				
Euroopa	52 (57,8)	50 (58,1)	34 (54,8)	35 (59,3)
Põhja- Ameerika	22 (24,4)	20 (23,3)	18 (29,0)	16 (27,1)
Brasiilia ja Mehhiko	16 (17,8)	16 (18,6)	10 (16,1)	8 (13,6)
Vanus MDD diagnoosimisel, keskmine (SD) [vahemik], aastates	32,5 (11,42) [5-55]	33,4 (11,41) [10-60]	36,2 (13,25) [15,61]	34,0 (10,54) [14-60]
Praeguse episoodi kestus, keskmine (SD) [vahemik], nädalates	112,2 (171,30) [12-1040]	110,5 (147,41) [9-884]	121,6 (193,85) [13-1080]	141,8 (254,43) [9-1248]
Varasemate antidepressantide arv enne uuringut				
≤ 2	71 (78,9)	62 (73,8)	41 (66,1)	34 (57,6)
>2	19 (21,1)	22 (26,2)	21 (33,9)	25 (42,4)
Eelnevad enesetapumõtted 6 kuu jooksul	18 (20,0)	14 (16,3)	20 (32,2)	14 (23,7)
Antidepressandi klass				
Serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitor (SNRI)	62 (68,9)	58 (67,4)	35 (56,5)	36 (61,0)
Selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor (SSRI)	28 (31,1)	28 (32,6)	27 (43,5)	23 (39,0)
MADRS üldskoori ravieelne väärtus, keskmine (SD)				
Kõik patsiendid	37,4 (5,20)	37,6 (4,66)	40,1 (5,56)	38,9 (4,92)
Vahetult kaasatud patsiendid (a)	37,8 (5,28)	37,8 (4,26)	40,5 (4,88)	38,5 (4,65)
Ületunud patsiendid (b)	36,8 (5,10)	37,3 (5,38)	39,6 (6,22)	39,9 (5,49)
PHQ-9 skoor ravieelses tasemel, keskmine (SD)	19,2 (4,16)	19,8 (3,43)	20,5 (4,12)	20,4 (4,15)
Esketamiini ninasprei annus enne randomiseerimist (c)				
56 mg	40 (44,4)	33 (38,4)	20 (32,3)	19 (32,2)

Vahetult kaasatud patsiendid	14 (15,6)	9 (10,5)	7 (11,3)	6 (10,2)
Ületunud patsiendid 3001 uuringust (d)	5 (5,6)	4 (4,7)	5 (8,1)	3 (5,1)
Ületunud patsiendid 3002 uuringust (e)	21 (23,3)	20 (23,3)	8 (12,9)	10 (16,9)
84 mg	50 (55,6)	53 (61,6)	42 (67,7)	40 (67,8)
Vahetult kaasatud patsiendid	12 (13,3)	11 (12,8)	8 (12,9)	2 (3,4)
Ületunud patsiendid 3001 uuringust (d)	5 (5,6)	6 (7,0)	11 (17,7)	7 (11,9)
Ületunud patsiendid 3002 uuringust (e)	33 (36,7)	36 (41,9)	23 (37,1)	31 (52,5)
Doseerimise sagedus algväärtuses				
Iga nädal	37 (41,1)	41 (47,7)	51 (83,6)	43 (72,9)
Igal teisel nädalal	53 (58,9)	45 (52,3)	10 (16,4)	16 (27,1)
Puudub	0	0	1	0

(a) Patsiendid, kes saavutasid stabiilse remissiooni: 54 esketamiini ninasprei ja suukaudse antidepressandi ning 56 suukaudse antidepressandi ja platseebo ninasprei puhul; stabiilse ravivastusega patsiendid: 31 esketamiini ninasprei ja suukaudse antidepressandi korral ja 41 suukaudse antidepressandi ja platseebo ninasprei korral.

(b) Patsiendid, kes saavutasid stabiilse remissiooni: 36 esketamiini ninasprei ja suukaudse antidepressandi ning 30 suukaudse antidepressandi ja platseebo ninasprei puhul; stabiilse ravivastusega patsiendid: 31 esketamiini ninasprei ja suukaudse antidepressandi korral ning 18 suukaudse antidepressandi ja platseebo ninasprei puhul.

(c) Optimeerimisetapis ja enne randomiseerimist.

(d) 3001 tähistab Jansseni poolt toetatud fikseeritud annuses esketamiini uuringust TRD3001.15 üle kantud

(e) 3002 tähistab Jansseni poolt toetatud paindliku annuses esketamiini uuringust TRD3002.12 üle kantud

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

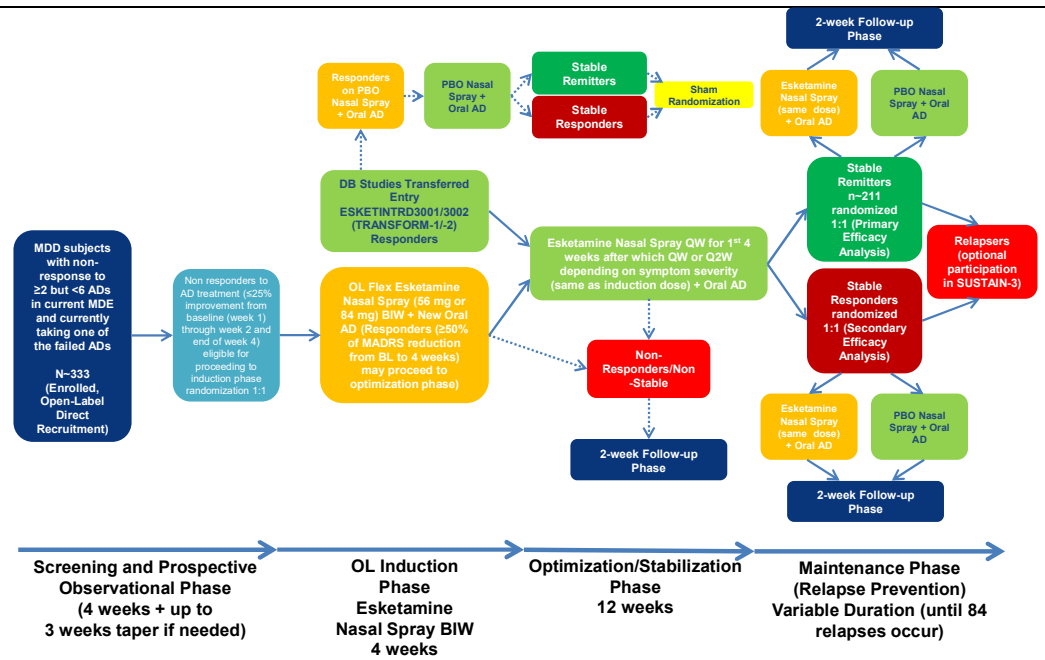
ja

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Uuringufaasid:

Uuringufaas	Kirjeldus
Skriining faas (ainult vahetult kaasatud patsiendid)	Skriinimis- / vaatlusfaas on 4 nädalat, mille jooksul hinnatakse patsiendi reaktsiooni tema praegusele ravile. Patsientidel, keda peetakse ravile mitte alluvateks (ravivastus puudub), on õigus minna edasi avatud induktsiooni faasi (vajadusel 3-nädalane vähenemisperiood praegusest AD-ravist).
Avatud induktsiooni faas (ainult vahetult kaasatud patsiendid)	Avatud induktsioonifaas on 4-nädalane faas otse kaasatud patsientidele (kes ei ole kaasatud TRANSFORM-1 ega TRANSFORM-2 uuringutest), mille jooksul neile manustatakse esketamiini ninaspreid ja uut suukaudset AD-d
Optimeerimisfaas	Vahetult kaasatud ja eelnevatest uuringutest üle tulnud patsiendid saavad 12-nädalase optimeerimisetapis esketamiini ninasprei ning AD-d või platseebot ja AD-d. Stabiilsed remissioonis olevad patsiendid ja stabiilse ravivastusega patsiendid jätkavad järgmises faasis.
Säilitusravi/relapsi ennetamise faas	Relapsi ennetamise etapi kestus on varieeruv ja see etapp jätkub, kuni saavutatakse vajalik arv ägenemisi või kuni vahepealsete analüüsitulemuste põhjal soovitatakse uuring katkestada. Selle faasi relapsi määratletakse MADRS-i koguarvuga ≥ 22 kahel järjestikusel hindamisel, eraladul 5–15 päeva, või haiglaravi depressiooni / enesetapukatse süvenemise korral.
Jätkufaas	Jälgimisfaas on 2 nädalat pärast viimast ninasprei annust (hõlmab kõiki patsiente, kes on saanud vähemalt ühe annuse ninasprei uuringuravimit), suukaudset AD-d jätkatakse kuni 4 nädalat. Hinnatakse ohutust ja talutavust pärast ninasprei manustamise lõpetamist, sealhulgas võimalikke ärajätunähtusid, pärast 1. ja 2. nädalat.

Uuringu skemaatiline ülesehitus:



Uuringurühmad (vt ka allolev tabel):

Patsiendid, kes sisenesid 4-nädalasesse induktsiooni faasi, said kõik kaks korda nädalas esketamiini ninasprei koos uue suukaudse AD-ga, ravile reageerijatele jätkati selle raviskeemi kasutamist 12-nädalase optimeerimisetaapi vältel, kuid annustamise sagedust vähendati esimese 4 nädala jooksul, misjärel individualiseeritakse annustamise sagedus kas üks kord nädalas või üks kord igal teisel nädalal vastavalt depressioonisümptomite raskusele, mida hinnatakse MADRS-i üldskoori alusel, kuid esketamiini ninasprei annus jääb samaks nagu induktsiooni faasi lõpus (56 mg või 84 mg). Pärast optimeerimisetaapi lõppu jaotati umbes 211 stabiilset remissioonis olevat patsienti ja stabiilset ravile reageerijat eraldi neljaks rühmaks suhtega 1:1, et saada esketamiini ninaspreid koos suukaudse AD-ga või platseebo ninaspreid + suukaudse AD-ga. Esmane efektiivsuse analüüs viiakse läbi ainult stabiilsete remissioonis olevate patsientide rühmas ja sekundaarne efektiivsuse analüüs viiakse läbi stabiilsete reageerijate rühmas.

Uuringurühm	Kirjeldus
Esketamiin ninasprei + suukaudne AD	<p>Avatud induktsioonifaas: Vahetult kaasatud patsiendid alustavad 1. päeval 56 mg esketamiini ninasprei annusega. Päevadel 4–15 võib arst annust vastavalt efektiivsusele ja / või talutavusele kohandada</p> <p>Optimiseerimisfaas: Vahetult kaasatud patsiendid ja ületunud patsiendid saavad esimese 4 nädala jooksul esketamiini ninaspreid (sama annus), seejärel individualiseeritakse annus depressioonisümptomite põhjal kas üks kord nädalas või üks kord igal teisel nädalal.</p> <p>Säilitusravi faas: Kõigil patsientidel, kellele on määratud esketamiin ninasprei, manustatakse esketamiini ninaspreid depressioonisümptomite alusel</p> <p>Suukaudne AD sõltuvalt ravi ajaloost, sealhulgas järgmised:</p> <ul style="list-style-type: none"> Duloksetiin: minimaalne terapeutiline annus 60 mg / päevas Estsitalopraam: tiitritakse kuni annuseni 20 mg / päevas; kui ravimit ei talutud, vähendati annust minimaalseks terapeutiliseks annuseks 10 mg / päevas Sertraliin: tiitritakse kuni annuseni 150 mg / päevas; kui ravimit ei taluta, võib annuse vähendada minimaalseks terapeutiliseks annuseks 50 mg / päevas Venlafaksiin XR: tiitritakse kuni annuseni 225 mg päevas, kuid kui ravimit ei taluta, võib selle vähendada minimaalseks terapeutiliseks annuseks 150 mg päevas.

		üks kord nädalas või üks kord igal teisel nädalal					
	Platseebo ninasprei + suukaudne AD	<p>Optimiseerimisfaas: Ületunud patsientidele antakse esimese 4 nädala jooksul iganädalasetel raviseanssidel platseebo ninasprei, seejärel individualiseeritakse see depressioonisümptomite põhjal kas üks kord nädalas või üks kord igal teisel nädalal.</p> <p>Säilitusravi faas: Vahetult kaasatud patsiendid ja ületunud patsiendid saavad platseebo ninaspreid üks kord nädalas või üks kord igal teisel nädalal depressioonisümptomite põhjal</p>					
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Uuringusse TRD3003 kaasamine jaotati ligikaudu 2 aastale. Säilitusravi faas oli varieeruva kestusega ning seda jätkati, kuni patsiendil esines depressiivsete sümptomite retsidiiv või ravi katkes mis tahes muul põhjusel või kuni uuringu lõpetamiseni, sest oli esinenud vajalik arv retsidiivi sündmusi. Pärast algset 16-nädalast ravi esketamiin ninaspreiga + suukaudne antidepressant oli sellega ravitud patsientidel (stabiilne remissioon ja stabiilne ravivastus) esketamiini ekspositsiooni kestuse mediaan säilitusravi faasis 4,2 kuud (vahemik: 1 päev kuni 21,2 kuud). Selles uuringus sai 31,6% patsientidest esketamiin ninaspreid + suukaudset antidepressanti kauem kui 6 kuud ja 7,9% patsientidest said esketamiini ninasprei + suukaudset antidepressanti säilitusravi faasis kauem kui 1 aasta jooksul.</p>						
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Esmased tulemusnäitajad:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tulemusmõõdik</th> <th>Kirjeldus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aeg retsidiivini stabiilses remissioonis olevatel patsientidel, mõõdetuna MADRS-i koguarvu ja hospitaliseerimiste muutusega</td> <td> <p>Aeg retsidiivini stabiilse remissiooniga patsientidel optimeerimisetapi lõpus, kes said esketamiini ninaspreid ja suukaudset AD-d. Aeg retsidiivini on määratletud kui aeg, mis jääb patsiendi randomiseerimisest kuni kõige varasema kuupäevani, mil retsidiiv tuvastati säilitusravi faasis</p> <p>Retsidiiv on määratletud järgmiselt (vähemalt 1 neist):</p> <ul style="list-style-type: none"> MADRS üldskoor ≥ 22 kahel järjestikusel hindamisel, eraldatuna 5-st päevast kuni 15nda päevani. Retsidiivi kuupäevaks on teise MADRS-i hindamise kuupäev Haiglaravi depressiooni süvenemise või mõne muu kliiniliselt olulise sündmuse korral, mis vastavalt kliinilisele hinnangule osutab depressiivse haiguse taastekkele, näiteks enesetapukatse, täielik enesetapp või haiglaravi enesetapu ennetamiseks. Hospitaliseerimine, mis iganes ülal loetletud põhjustel, kasutati haiguse taastekke kuupäevaks haiglaravi alguskuupäeva. Mittehospitaliseerimise korral kasutati sündmuse tekke kuupäeva. </td> </tr> </tbody> </table>			Tulemusmõõdik	Kirjeldus	Aeg retsidiivini stabiilses remissioonis olevatel patsientidel, mõõdetuna MADRS-i koguarvu ja hospitaliseerimiste muutusega	<p>Aeg retsidiivini stabiilse remissiooniga patsientidel optimeerimisetapi lõpus, kes said esketamiini ninaspreid ja suukaudset AD-d. Aeg retsidiivini on määratletud kui aeg, mis jääb patsiendi randomiseerimisest kuni kõige varasema kuupäevani, mil retsidiiv tuvastati säilitusravi faasis</p> <p>Retsidiiv on määratletud järgmiselt (vähemalt 1 neist):</p> <ul style="list-style-type: none"> MADRS üldskoor ≥ 22 kahel järjestikusel hindamisel, eraldatuna 5-st päevast kuni 15nda päevani. Retsidiivi kuupäevaks on teise MADRS-i hindamise kuupäev Haiglaravi depressiooni süvenemise või mõne muu kliiniliselt olulise sündmuse korral, mis vastavalt kliinilisele hinnangule osutab depressiivse haiguse taastekkele, näiteks enesetapukatse, täielik enesetapp või haiglaravi enesetapu ennetamiseks. Hospitaliseerimine, mis iganes ülal loetletud põhjustel, kasutati haiguse taastekke kuupäevaks haiglaravi alguskuupäeva. Mittehospitaliseerimise korral kasutati sündmuse tekke kuupäeva.
Tulemusmõõdik	Kirjeldus						
Aeg retsidiivini stabiilses remissioonis olevatel patsientidel, mõõdetuna MADRS-i koguarvu ja hospitaliseerimiste muutusega	<p>Aeg retsidiivini stabiilse remissiooniga patsientidel optimeerimisetapi lõpus, kes said esketamiini ninaspreid ja suukaudset AD-d. Aeg retsidiivini on määratletud kui aeg, mis jääb patsiendi randomiseerimisest kuni kõige varasema kuupäevani, mil retsidiiv tuvastati säilitusravi faasis</p> <p>Retsidiiv on määratletud järgmiselt (vähemalt 1 neist):</p> <ul style="list-style-type: none"> MADRS üldskoor ≥ 22 kahel järjestikusel hindamisel, eraldatuna 5-st päevast kuni 15nda päevani. Retsidiivi kuupäevaks on teise MADRS-i hindamise kuupäev Haiglaravi depressiooni süvenemise või mõne muu kliiniliselt olulise sündmuse korral, mis vastavalt kliinilisele hinnangule osutab depressiivse haiguse taastekkele, näiteks enesetapukatse, täielik enesetapp või haiglaravi enesetapu ennetamiseks. Hospitaliseerimine, mis iganes ülal loetletud põhjustel, kasutati haiguse taastekke kuupäevaks haiglaravi alguskuupäeva. Mittehospitaliseerimise korral kasutati sündmuse tekke kuupäeva. 						
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Stabiilses remissioonis patsientidel, kes jätkasid ravi esketamiin ninasprei + suukaudne antidepressant, oli aeg depressiooni sümptomite retsidiivini statistiliselt oluliselt pikem (kahepoolne $p = 0,003$) kui patsientidel, kes alustasid ravi uue suukaudse antidepressandiga (SNRI: duloksetiin, toimeainet prolongeeritult vabastav venlafaksiin; SSRI: estsitalopraam, sertraliin) + platseebo ninaspreiga (vt tabel. 1 ja joonis. 1). Keskmine retsidiivi aeg (95% CI) suukaudse AD + platseebo ninasprei rühmas oli 273,0 (97,0; NE) päeva, samas aja mediaani ei saanud hinnata esketamiini ninasprei + suukaudse antidepressandi rühmas, sest selles rühmas ei jõutudki 50%</p>						

retsidiivi määrani, mis näitab, et esketamiini ninasprei+ suukaudse AD-ga patsientide rühmas oli retsidiivide esinemissagedus madalam kui suukaudse AD + platseebogrupi patsientidel.

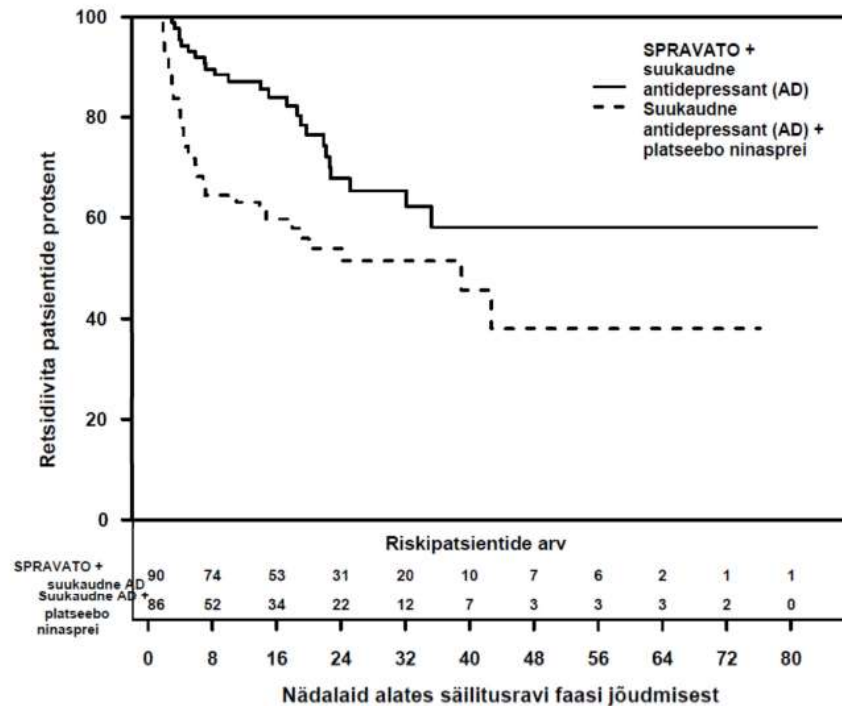
Tabel 1. Aeg retsidiivini ja patsientide arv, kellel säilitusravi faasis ei ilmenenud retsidiivi

Group	Esketamine Nasal Spray and Oral Antidepressant	Oral Antidepressant and Placebo Nasal Spray
Patients Who Achieved Stable Remission		
No. assessed	90	86
No. (%) censored	66 (73.3)	47 (54.7)
No. (%) of relapses	24 (26.7)	39 (45.3)
25th Percentile (95% CI)	153.0 (105.0-225.0)	33.3 (22.0-48.0)
Median (95% CI)	NE	273.0 (97.0 to NE)
75th Percentile (95% CI)	NE	NE
HR (95% CI) ^b	0.49 (0.29-0.84)	
2-Sided P value ^c	.003	
Patients Who Achieved Stable Response		
No. assessed	62	59
No. (%) censored	46 (74.2)	25 (42.4)
No. (%) of relapses	16 (25.8)	34 (57.6)
25th Percentile (95% CI)	217.0 (56.0-635.0)	24.0 (17.0-46.0)
Median (95% CI)	635.0 (264.0-635.0)	88.0 (46.0-196.0)
75th Percentile (95% CI)	635.0 (NE)	NE
HR (95% CI) ^d	0.30 (0.16-0.55)	
2-Sided P value ^e	<.001	

Abbreviations: HR, hazard ratio; NE, not estimable.

Esketamiini ninasprei + suukaudse AD rühmas esines 24 patsiendil (26,7%) ja suukaudse AD + platseebo ninasprei rühmas esines 39 patsiendil (45,3%) säilitusravifaasis retsidiiv (Tabel 1). Esketamiini ninasprei + suukaudne AD ja suukaudse AD + platseebo ninasprei hinnanguline riskisuhe kaalutud hinnangu alusel oli keskmiselt 0,49 (95% CI: 0,29, 0,84).

Joonis 1 Stabiilses remissioonis patsientide aeg retsidiivini uuringus TRD3003 (täielik analüüsikogum)



Stabiilses remissioonis patsientidel oli retsidiivide määr Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni alusel 12- ja 24-nädalaste topeltpimedate jälgimisperiodide kestel vastavalt 13% ja 32% esketamiin ninasprei rühmas ning 37% ja 46% platseebo ninasprei rühmas

Tabel 2: Retsidiivi põhjuse sagedusjaotus; Säilitusravi faas (ESKETINTRD3003: täielik [stabiilses remissioonis patsiendid] analüüsi kogum)

	Esketamiin ninasprei + suukaudne AD (n=90)	Suukaudne AD + Platseebo ninasprei (n=86)	Kokku (N=176)
Koguarv retsidiiviga patsientidest	24	39	63
Retsidiivi põhjus, n (%)			
MADRS koguskoor ≥ 22 kahel järjestikusel hindamisel ¹	18 (75.0%)	38 (97.4%)	56 (88.9%)
Hospitaliseerimine	3 (12.5%)	0	3 (4.8%)
Depressioon	2 (8.3%)	0	2 (3.2%)
Raske depressioon	1 (4.2%)	0	1 (1.6%)
Muu retsidiivina määratletud kliiniliselt oluline sündmus (haiglaravi ei toimu) ²	3 (12.5%)	1 (2.6%)	4 (6.3%)
Depressioon	2 (8.3%)	1 (2.6%)	3 (4.8%)
Depressiivne sümptom	1 (4.2%)	0	1 (1.6%)

1: põhineb kahel järjestikusel hindamisel, päeval 5 ja 15

2: kõiki selliseid juhtumeid hindas retsidiivide lahendamise komitee

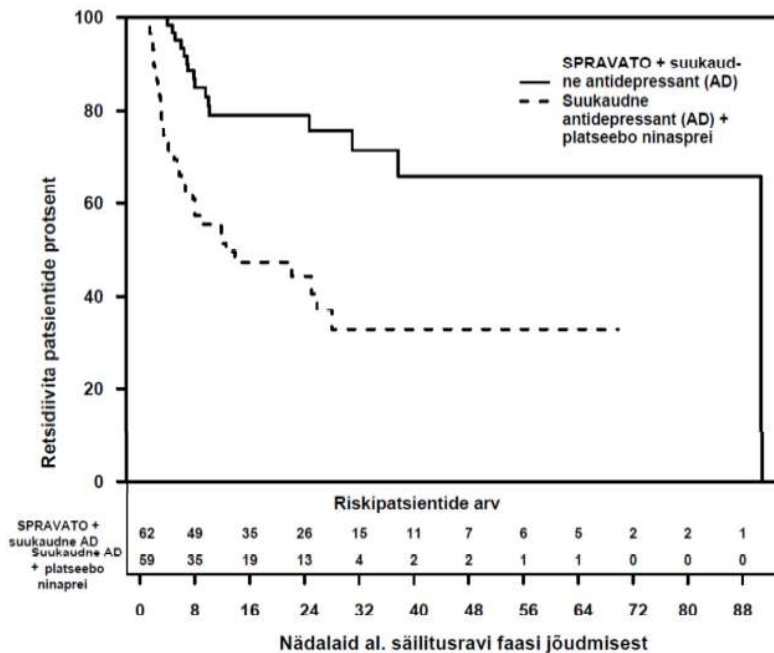
Lühendid: AD: Antidepressant; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

4.2.7 Teised tulemusnäitajad

Teised tulemusnäitajad:

Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati	Tulemusmõõdik	Kirjeldus																								
	Stabiilse ravivastusega patsientide retsidiivi aeg, mõõdetuna retsidiivi abil kasutades MADRS-i koondhinnet ja hospitaliseerimist.	Aeg retsidiivini on määratletud kui aeg, mis jääb patsiendi randomiseerimisest kuni kõige varasema kuupäevani, mil retsidiiv tuvastati säilitusravi faasis stabiilse ravivastusega (mitte remissioonis) patsientide seas optimeerimisfaasi lõpus, kes said esketamiini ninaspreid ja suukaudset AD-d.																								
	Depressiivsete sümptomite muutus, mõõdetuna PHQ-9 üldskooriga.	Muutus algtasemest (säilitusravifaasist), kasutades MADRS-i ja patsiendi poolt teatatud/hinnatud PHQ-9																								
	Depressiooni raskuse muutus, mõõdetuna CGI-S abil.	Muutus algtasemest (säilitusravifaasist), kasutades CGI-S																								
	Ärevusnähtude muutus, mõõdetuna GAD-7 abil.	Muutus algtasemest (säilitusravifaasist), kasutades GAD-7																								
	EQ-5D-5L abil mõõdetud HR-QoL ja tervisliku seisundi muutus	Muutus algtasemest (säilitusravifaasist), kasutades EQ-5D-5L																								
	Toimimise ja sellega seotud puude muutus, mõõdetuna SDS-i koguskooriga	Muutus algtasemest (säilitusravifaasist), kasutades SDS-i																								
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Aeg retsidiivini stabiilse ravivastusega patsientide seas</p> <p>Patsientidel, kes jätkasid ravi esketamiin ninasprei + suukaudne antidepressant esines statistiliselt oluliselt pikem aeg (kahepoolne p <0,001) depressiooni sümptomite retsidiivini võrreldes patsientidega uue alustatud suukaudse antidepressandi (SNRI: duloksetiin, toimeainet prolongeeritult vabastav venlafaksiin; SSRI: esetsitalopraam, sertraliin) + platseebo ninasprei rühmas (vt joonis 2). Aja mediaan retsidiivini uue alustatud suukaudse antidepressandi (SNRI: duloksetiin, toimeainet prolongeeritult vabastav venlafaksiin; SSRI: esetsitalopraam, sertraliin) + platseebo ninasprei rühmas (88 päeva) oli väiksem võrreldes esketamiin ninasprei + suukaudse antidepressandi rühmaga (635 päeva).</p> <p>Tabel 1: Relapsi aeg ja patsientide arv (%), kes jäid retsidiivi vabaks; säilitusravifaas (ESKETINTRD3003: täielik [stabiilse ravivastusega patsiendid] analüüsikogum)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Esketamiin ninasprei + suukaudne AD (n=62)</th> <th>Platseebo ninasprei + suukaudne AD (n=59)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aeg retsidiivini (päevad)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Retsidiivide arv (%)</td> <td>16 (25.8%)</td> <td>34 (57.6%)</td> </tr> <tr> <td>25% protsentiil (95% CI)</td> <td>217.0 (56.0, 635.0)</td> <td>24.0 (17.0, 46.0)</td> </tr> <tr> <td>Mediaan (95% CI)</td> <td>635.0 (264.0, 635.0)</td> <td>88.0 (46.0, 196.0)</td> </tr> <tr> <td>75% protsentiil (95% CI)</td> <td>635.0 (NE)</td> <td>NE</td> </tr> <tr> <td>Hazard ratio (95% CI)</td> <td colspan="2">0.30 (0.16, 0.55)</td> </tr> <tr> <td>2-poolne P-väärtus</td> <td colspan="2"><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lühendid: AD: Antidepressant; CI: usaldusvaemik; KM: Kaplan-Meier; NE: pole hinnatav</p>			Esketamiin ninasprei + suukaudne AD (n=62)	Platseebo ninasprei + suukaudne AD (n=59)	Aeg retsidiivini (päevad)			Retsidiivide arv (%)	16 (25.8%)	34 (57.6%)	25% protsentiil (95% CI)	217.0 (56.0, 635.0)	24.0 (17.0, 46.0)	Mediaan (95% CI)	635.0 (264.0, 635.0)	88.0 (46.0, 196.0)	75% protsentiil (95% CI)	635.0 (NE)	NE	Hazard ratio (95% CI)	0.30 (0.16, 0.55)		2-poolne P-väärtus	<0.001	
	Esketamiin ninasprei + suukaudne AD (n=62)	Platseebo ninasprei + suukaudne AD (n=59)																								
Aeg retsidiivini (päevad)																										
Retsidiivide arv (%)	16 (25.8%)	34 (57.6%)																								
25% protsentiil (95% CI)	217.0 (56.0, 635.0)	24.0 (17.0, 46.0)																								
Mediaan (95% CI)	635.0 (264.0, 635.0)	88.0 (46.0, 196.0)																								
75% protsentiil (95% CI)	635.0 (NE)	NE																								
Hazard ratio (95% CI)	0.30 (0.16, 0.55)																									
2-poolne P-väärtus	<0.001																									

Joonis 2 Stabiilse ravivastusega patsientide aeg retsidiivini uuringus TRD3003 (täielik analüüsi kogum)



Üldiselt esines säilitusravifaasis retsidiivi 16-l (25,8%) patsiendil esketamiini ninasprei + suukaudse AD-rühma patsientidest ning 34-l patsiendil (57,6%) suukaudse AD-ga + platseebo ninaspreid saanud patsientidest (tabel 1 ja joonis 2). Erinevus rühmade vahel oli statistiliselt oluline (kahepoolne $p < 0,001$), kasutades kahepoolset log-rank testi.

Esketamiini ninasprei + suukaudne AD hinnanguline riskisuhe kaalutud hinnangute põhjal oli 0,30 (95% CI: 0,16, 0,55) võrreldes suukaudse AD + platseebo ninaspreiga, mis näitab, et stabiilse ravivastusega patsientidel, kes jätkasid ravi esketamiini ninasprei + suukaudne AD, oli relapside tõenäosus keskmiselt 70% väiksem kui patsientidel, kes lülitusid suukaudne AD + platseebo ninasprei rühma (tabel 1).

Tabel 2: Retsidiivi põhjuse sagedusjaotus; Säilitusravi faas (ESKETINTRD3003: täielik [stabiilse ravivastusega patsiendid] analüüsi kogum)

	Esketamiin ninasprei + suukaudne AD (n=62)	Platseebo ninasprei + suukaudne AD (n=59)	Kokku (N=121)
Koguarv retsidiiviga patsientidest	16	34	50
Retsidiivi põhjus, n (%)			
MADRS koguskoor ≥ 22 kahel järjestikusel hindamisel ¹	16 (100.0%)	33 (97.1%)	49 (98.0%)
Muu retsidiivina määratletud kliiniliselt oluline sündmus (haiglaravi ei toimu) ²	0	1 (2.9%)	1 (2.0%)
Depressioon	0	1 (2.9%)	1 (2.0%)

1: põhineb kahel järjestikusel hindamisel, päevadel 5 ja 15

2: kõiki selliseid juhtumeid hindas retsidiivide lahendamise komitee

Lühendid: AD: Antidepressant; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

	<p>PHQ-9 tulemus (HRQoL-i instrument)</p> <p>Algtasemel (induktsioon) oli esketamiin ninaspreiga ravitud patsientide keskmine (SD) PHQ-9 skoor 19,6 (4,32), langedes lõpp-punktis (induktsioon) 7,4-ni (6,36). Optimeerimisfaasi algtasemel oli PHQ-9 keskmine (SD) üldskoor 4,3 (3,39). Optimeerimisfaasi lõpus oli esketamiin ninaspreiga ravitud patsientide keskmine (SD) PHQ-9 üldskoor 5,1 (5,10), mis tähistab kergete sümptomite vahemikku.</p> <p>Induktsioonifaasi lõpp-punktis vastas 39,2% (162 patsienti) esketamiin ninaspreiga ravitud patsientidest remissiooni määratlusele, põhinedes PHQ-9 üldskooril ≤ 4, ja 71,4% -l (295 patsienti) patsientidest paranes PHQ-9-skoor $\geq 50\%$ (arvestatud ravile vastajad). Pärast optimeerimisetapi lõppu kasvas remissioonis ja ravile reageerijate osakaal 55,1% -ni (247 patsienti), kes vastasid remissiooni PHQ-9 määratlusele ning 85,0%-ni (381 patsienti) patsientidest, kes vastasid ravivastuse määratlusele.</p> <p>Stabiilses remissioonis ja stabiilsete ravile reageerijate hulgas oli suurem protsent patsiente, kes vastasid remissiooni kriteeriumitele säilitusfaasi lõpp-punktis esketamiin ninasprei + suukaudne AD rühmas (vastavalt 57,3% ja 37,7%) kui suukaudne AD + platseebo ninaspreiga ravitud patsientide (vastavalt 44,2% ja 20,7%) hulgas, ja suurem protsent patsiente, kes vastasid ravivastuse kriteeriumitele säilitusfaasi lõpp-punktis esketamiin ninasprei + suukaudne AD rühmas (vastavalt 80,9% ja 78,7%) kui suukaudne AD + platseebo ninaspreiga ravitud patsientide (vastavalt 66,3% ja 69,0%) hulgas (stabiilsed ravile reageerijad ja stabiilses remissioonis olevad patsiendid randomiseeriti esketamiin ninaspreiga jätkamiseks või esketamiin ninasprei katkestamiseks).</p> <p>SDS-i tulemus (funktsioonihäirete instrument)</p> <p>Algtasemel (induktsioon) oli SDS-i keskmine (SD) skoor esketamiin ninaspreiga ravitud patsientidel 23,7 (4,64), võrreldes 10,7 (8,83) lõpp-punktis (induktsioon). Algtasemel (optimeerimisfaas) oli SDS-i keskmine (SD) skoor esketamiin ninaspreiga ravitud patsientidel 8,6 (8,05), võrreldes 7,3 (7,86) lõpp-punktis (optimeerimisfaas). Induktsioonifaasi lõpp-punktis vastas 35,1% esketamiin ninaspreiga ravitud patsientidest remissiooni määratlusele, mis põhines SDS-i kogu skooril (remissioon on määratletud kui SDS-i skoorid ≤ 2 iga üksiku üksuse kohta ja ≤ 6 SDS-i kogu skooril) ja 57,3% esketamiin ninaspreiga ravitavad patsiendid vastasid ravivastuse kriteeriumidele (ravivastuse määratlus oli SDS skoor ≤ 4 iga üksiku üksuse kohta ja ≤ 12 SDS üldskooriga).</p> <p>EQ-5D (HRQoL instrument)</p> <p>Algväärtuses (induktsioon) ilmnes kõigil patsientidel märkimisväärne kahjustumine, mis paranes lõpp-punktis (induktsioon), st skoorid suurenesid ja püsisid optimeerimise ajal stabiilsena. Nii stabiilsete remissioonis olevate patsientide kui ka stabiilsete ravivastajate hulgas vähenes EQ-VAS-i keskmine skoor mõlemas ravirühmas topeltpimeda säilitusfaasi algtasemest veidi lõpp-punktini, kuid rohkem suukaudse AD + platseebo ninasprei rühmas.</p>
Ohutuse tulemused	<p>Ravist tulenevad kõrvaltoimed (TEAEs)</p> <p>Avatud induktsiooni faasis oli TEAEde määr 76,9% esketamiini ninasprei + suukaudne AD rühmas ja optimeerimise faasis oli TEAE määr 73,6%. Jätkuravifaasis oli TEAEde määr 82,2% esketamiini ninasprei + suukaudne AD ja 45,5% platseebo ninasprei + suukaudne AD. Esketamiini ninasprei + suukaudse AD rühma kõige levinumad TEAE-d ($\geq 10\%$) olid peamiselt närvisüsteemi häired, nagu pearinglus, sedatsioon ja peavalu.</p> <p>SUSTAIN-1 uuringus registreeriti 32 patsienti, kellel oli 39 tõsist kõrvaltoimet (SAE) (pärast uuringut teatati veel 2 täiendavat kõrvaltoimet (faasi pole määratud)). 39-st SAE-st peeti 7-t väga tõenäoliseks, võimalikuks või tõenäoliselt seotuks esketamiini ninaspreiga: esines üks juht igast: desorientatsiooni, enesetapumõtteid, sedatsiooni, autonoomse närvisüsteemi tasakaaluhäireid, lihtsat osalist hoogu, hüpotermiat ja lakunarilist isheemilist insuldi</p>

Pikaajaline ohutusuuring

SUSTAIN-2 (ESKETINTRD3004) (Wajs 2020) - avatud, mitmekeskuseline, pikaajaline uuring, mille eesmärk oli hinnata 28 mg esketamiini ninasprei, 56 mg esketamiini ninasprei 56 mg või 84 mg esketamiini ninasprei pluss suukaudset AD pikaajalist ohutust, efektiivsust ja talutavust TRD-ga patsientidel. Patsiendid liitusid uuringuga kas otse (nn vahetult kaasatud patsiendid) või pärast TRANSFORM-3 (ESKETINTRD3005), lühiajalise efektiivsusuuringu TRANSFORM-3 (ESKETINTRD3005) topeltperimeda induktsiooni faasi läbimist (edaspidi „ületulnud patsiendid“).

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringurühmade lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringurühmi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Uuringusse kaasati 802 patsienti, neist enamik olid naised (62,6%) ja valgenahalised (85,5%). Kõigi patsientide keskmine (SD) vanus oli 52,2 (13,69) aastat, ulatudes 18 kuni 86 aastani. Keskmine (SD) MADRS-i baasväärtuse keskmine (SD) skoor oli 31,4 (5,39) (mõõdukaks või raske depressioon, minimaalne skoor = 22), ulatudes 19–49

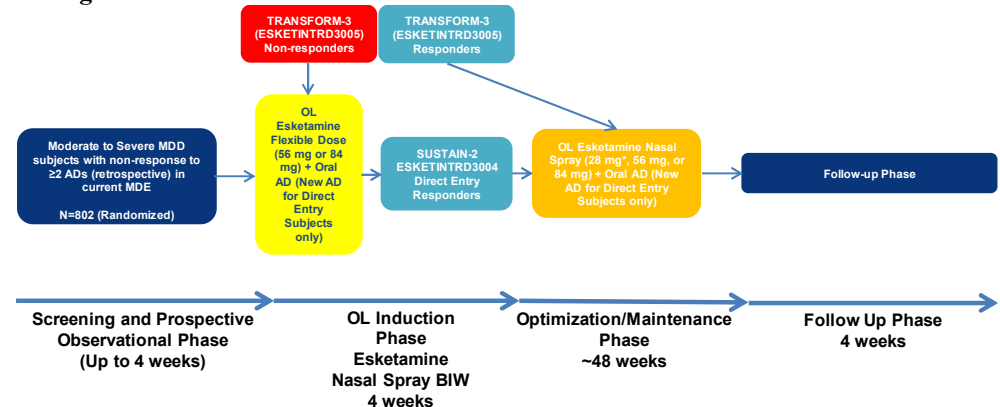
	Esketamiin ninasprei + Suukaudne AD (N=802)
Vanus (aastates)	
N	802
Keskmine (SD)	52.2 (13.69)
Mediaan	53.5
Vahemik	(18; 86)
Vanuserühmad (aastates), n (%)	
N	802
18-44	225 (28.1%)
45-64	399 (49.8%)
65-74	159 (19.8%)
≥75	19 (2.4%)
Sugu, n (%)	
N	802
Mees	300 (37.4%)
Naine	502 (62.6%)
Töösuhete staatus, n (%)	
N	802
Igasugune töösuhe	450 (56.1%)
Igasugune töötus	175 (21.8%)
Muu	177 (22.1%)
Hüpertensioon, n (%) (b)	
N	802
Jah	220 (27.4%)
Ei	582 (72.6%)
Regioon, n (%)	
N	802
Euroopa	322 (40.1%)
Põhja-Ameerika	147 (18.3%)
Muu	333 (41.5%)
Suukaudse AD klass, n (%)	
N	801
SNRI	407 (50.8%)
SSRI	394 (49.2%)
Suukaudne AD, n (%)	
N	801
Duloksetiin	251 (31.3%)
Estsitalopraam	237 (29.6%)
Sertraliin	157 (19.6%)
Venlafaksiin XR	156 (19.5%)
Vanus MDD diagnoosimisel (aastates)	

	N	802
	Keskmine (SD)	35.7 (13.75)
	Mediaan	35.0
	Vahemik	(8; 72)
	MADRS koguskoori baasväärtus	
	N	802
	Keskmine (SD)	31.4 (5.39)
	Mediaan	31.0
	Vahemik	(19; 49)
	CGI-S baasväärtus	
	N	802
	Keskmine (SD)	4.8 (0.77)
	Mediaan	5.0
	Vahemik	(1; 7)
	PHQ-9 koguskoori baasväärtus	
	N	802
	Keskmine (SD)	17.3 (5.01)
	Mediaan	18.0
	Vahemik	(0; 27)
	Praeguse episoodi kestus (nädal)	
	N	802
	Keskmine (SD)	160.5 (261.80)
	Mediaan	66.5
	Vahemik	(6; 2184)
	Varasemate AD-ravimite arv, n (%)	
	N	802
	1	17 (2.1%)
	2	465 (58.0%)
	3	187 (23.3%)
	4	84 (10.5%)
	5	23 (2.9%)
	6	17 (2.1%)
	7	4 (0.5%)
	8	5 (0.6%)
	Varasemate MDE-de arv, sealhulgas praegune episood, n (%)	
	N	801
	1	111 (13.9%)
	2-5	534 (66.7%)
	6-10	121 (15.1%)
	>10	35 (4.4%)
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Uuringufaasid:	
ja		
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus		

		Kirjeldus
	Skriiningfaas	<ul style="list-style-type: none"> • 4-nädalane skriiningfaas vahetult kaasatud patsientidele on adekvaatne aeg hindamaks patsiendi sobivust uuringu kriteeriumitele • TRANSFORM-3 uuringust ületunud patsiendid antud 4-nädalases skriiningfaasis ei osale • Vahetult kaasatud patsiendid on sobilikud skriinimiseks sõltumata sellest, kas nad saavad praegu suukaudset AD-ravi või mitte. Skriiningul ei tohi patsiendid olla reageerinud ≥ 2 erinevale suukaudse AD ravile praeguses MDE-s, mida hinnatakse MGH-ATRQ kriteeriumide alusel ja mida kinnitavad dokumenteeritud haiguslugu ja / või retsepti- / apteegiandmed • Patsiendid, kes kasutavad skriinimisfaasi alguses AD-ravimeid, peavad enne induktsioonifaasi algust katkestama praeguse AD-ravi. Kui see on kliiniliselt näidustatud, võib AD-ravimeid vähendada või katkestada sõeluuringu ajal või katkestada 1-sel päeval ja minna otse üle ühele avatud 4-st uuest suukaudsest AD-ravimist, mis on uuringus saadaval vastavalt kliinilise hinnangu alusel. • Patsiendid, kes ei kasuta skriiningfaasi alguses suukaudseid AD ravimeid, alustavad avatud induktsiooni faasi 1. päeval ühega 4-st suukaudsest AD ravimist (duloksetiin, esitsitalopraam, sertraliin või venlafaksiini pikendatud toimega [XR]).
	Avatud induktsiooni faas	<ul style="list-style-type: none"> • 4-nädalane avatud induktsiooni faas vahetult kaasatud patsientide jaoks valiti tüüpiliste AD-de mõju avaldumise põhjal, 4-nädalane kestus loeti piisavalt pikaks, et näidata aktiivse võrdlusravimi AD-efekti. • Vahetult kaasatud patsientide nasaalne ravi toimub kaks korda nädalas 4 nädala jooksul. <65-aastased patsiendid alustavad esimesel päeval algannusega 56 mg, annust kohandatakse tulenevalt efektiivsusest ja talutavusest (paindlik annus: 56 mg või 84 mg). Patsiendid, kes on <65-aastased, alustavad esimesel päeval algannusega 28 mg, tiitritakse 56 mg-ni 4. päevaks, annust kohandatakse vastavalt efektiivsusele ja talutavusele (kas 56 mg või 84 mg). Lisaks alustavad kõik vahetult kaasatud patsiendid esimesel päeval uue avatud suukaudse AD-ga, mida võetakse uuringu ajal iga päev. • Ületunud ravivastuseta patsiendid TRANSFORM-3 uuringust, alustavad algannusega 28 mg esimesel päeval, tiitrimisel 56 mg-ni 4. päeval, kohandades annust efektiivsuse ja talutavuse alusel (kas 56 mg või 84 mg). Need patsiendid jätkavad sama suukaudse AD kasutamist samas annuses nagu TRANSFORM-3 topeltpimedas induktsiooni faasi eelmisel nädalal. • Kui osaleja lahkub uuringust enne induktsioonifaasi lõppu muudel põhjustel kui nõusoleku tagasivõtmine, siis jätkab ta jälgimisfaasis

<p>Optimeerimis-/ Jätkuravifaas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 48 nädala pikkune optimeerimis- / jätkuravifaasi kestus nii vahetult kaasatud kui ka ületunud patsientide jaoks võimaldab vähendada ninasprei raviseansside sagedust ning järgnevate raviseansside individualiseerimist ja stabiliseerimist (kord nädalas või igal teisel nädalal) konkreetse patsiendi jaoks (kasutades depressioonisümptomite hindamiseks MADRS-i koondhinnet) • SUSTAIN-2 uuringu induktsioonifaasi lõpus ravile reageerivad patsiendid saavad minna üle optimeerimise / jätkuravifaasi; jätkates avatud esketamiini ninaspreiga ravi (samases annuses; 56 mg või 84 mg) ja sama suukaudse AD ravimiga (samases annuses), mida võeti SUSTAIN-2 uuringu induktsioonifaasii viimasel nädalal • Ravivastuseta patsiendid induktsioonifaasi lõpus, lõpetavad praeguse uuringu ja jätkavad jälgimise faasis • Uuringu kriteeriumitele sobivad ületunud TRANSFORM-3 ravivastusega patsiendid liituvad praeguse uuringuga alates optimeerimise / jätkuravifaasist. Kõik need patsiendid alustavad algannusega 28 mg (5. nädal; 32. uuringupäev) ja nende annust kohandatakse optimeerimise / jätkuravifaasi järgneva 3 nädala jooksul. Patsiendid jätkavad sama suukaudse AD kasutamist (samases annuses), mida nad said TRANSFORM-3 induktsioonifaasi lõpus • Kõigil patsientidel vähendatakse ninasprei ravi sagedust kaks korda nädalas induktsioonifaasis kuni kord nädalas optimeerimise / jätkuravifaasi esimese 4 nädala jooksul (st 5. kuni 8. nädal). Pärast esimest 4 nädalat kohandatakse ninasprei raviseansside sageduseks üks kord nädalas või üks kord igal teisel nädalal, lähtudes depressioonisümptomite tõsidusest, mida hinnatakse MADRS-i üldskoori alusel. Optimeerimise / jätkuravifaasis on lubatud maksimaalselt 3 muudatust ninasprei raviseansi sageduse muutmiseks (kord nädalas või kord üle nädala) • Kui osaleja lahkub uuringust enne optimeerimise / jätkuravifaasi lõppu muudel põhjustel kui nõusoleku tagasivõtmine, siis jätkab ta jälgimisfaasis
<p>Jälgimisfaas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 4-nädalane jälgimisfaas on piisav aeg ohutuse ja talutavuse hindamiseks pärast ninasprei manustamise lõpetamist • Sellesse faasi kuuluvad kõik patsiendid, kes on selles uuringus saanud vähemalt ühe annuse ninasprei uuringu ravimit. Järelvsiit tehakse 1, 2 ja 4 nädalal pärast viimast ninasprei uuringuravimi annust • Jälgimisfaasi alguses korraldab uuringus osalev raviarst täiendava kliinilise ravi depressiooni raviks. Patsientidele antakse täiendav 4-nädalane suukaudse AD-ravimi varu, et suukaudse AD-ravi ei katkeks üleminekul edasisele ravile

Uuringu ülesehitus:



	<p>Ravirežiim</p> <p>Patsiendid, kes sisenesid uuringust TRANSFORM-3 (ESKETINTRD3005) 4-nädalasesse SUSTAIN-2 (ESKETINTRD3004) induktsiooni faasi, said esketamiini ninaspreid (56 mg või 84 mg) ja sama suukaudset AD-d, nagu nad praegu kasutasid, samal ajal kui vahetult kaasatud patsientidele anti uus suukaudne AD-ravi koos esketamiini ninaspreiga.</p> <p>48 nädalat kestnud optimeerimise / jätkuravi faasis võtsid patsiendid esketamiini ninasprei annuse vastavalt vanusele (56 mg või 84 mg <65-aastastel; 28 mg, 56 mg või 84 mg ≥65-aastastel); nagu ka patsiendid uuringust TRANSFORM-3st (ESKETINTRD3005), kuid esimesel nädalal võtsid nad 28 mg annuse, enne kui võtsid sobiva annuse, mis põhineb järgneval ravivastusel. Kõik patsiendid jätkasid selles faasis sama AD kasutamist. Optimeerimis- / jätkuravifaasi 9. – 52. nädalani manustati esketamiini ninaspreid kas kord nädalas või igal teisel nädalal, sõltuvalt MADRS-i tulemusest, eesmärgiga hoida madalaim sagedus remissiooni säilitamiseks. Üleminek iga teise nädala ravile (kui kogu MADRS-i skoor oli ≤12) või tagasi iganädalasele ravile (kui kogu MADRS-i tulemus oli > 12) oli võimalik neljanädalase intervalliga, alustades 8. nädalast.</p> <p>Uuringu lõpp saabub siis, kui vähemalt 300 patsienti on 6 kuu jooksul saanud ravi ninasprei esketamiiniga ja vähemalt 100 patsienti 12 kuu jooksul (märkus. Patsientide koguarv põhineb selle uuringu patsientide arvul ja teiste esketamiini ninasprei III faasi uuringu patsientidel).</p>								
4.2.4 Uuringu pikkus	Ravi maksimaalne kestus on vahetult kaasatud patsientide puhul 60 nädalat, ületunud ravivastuseta patsientide puhul 56 nädalat ja ületunud ravivastusega patsientide puhul 52 nädalat.								
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>SUSTAIN-2 uuringu (ESKETINTRD3004) esmane eesmärk oli hinnata 28 mg esketamiini ninasprei, 56 mg esketamiini ninasprei või 84 mg esketamiini ninasprei + suukaudset AD pikaajalist ohutust ja talutavust, pöörates erilist tähelepanu (vt tabel. 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Võimalik mõju kognitiivsele funktsioonile • Võimalikud ravis ilmnevad tsüstiidi ja / või alumiste kuseteede sümptomid • Võimalikud võõrutus- ja / või tagasilöögisümptomid pärast esketamiini ninasprei ravi lõpetamist <p>Tabel. 1. Esmased tulemusnäitajad:</p> <table border="1" data-bbox="461 1245 1485 1700"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>Kirjeldus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kusepõie valu / interstitsiaalse tsüstiidi sümptomite muutus BPIC-SS skoori järgi</td> <td>BPIC-SS skoori muutus algtasemest (ajaliselt: algtase [1. päev] kuni jälgimisfaasi lõpuni [56. nädal])</td> </tr> <tr> <td>Kognitiivse funktsiooni muutus mõõdetuna HVLТ-R ja elektroonilise kognitiivse funktsiooni hindamise (Cogstate) abil</td> <td>Elektrooniline kognitiivse funktsiooni hindamine (Cogstate) ja HVLТ-R muutus algtasemest</td> </tr> <tr> <td>Võõrutusnähtude esinemissageduse muutus, mõõdetuna PWC-20-ga.</td> <td>Võõrutusnähtude esinemissageduse hindamine, mõõdetuna PWC-20-ga</td> </tr> </tbody> </table>	Tulemusnäitaja	Kirjeldus	Kusepõie valu / interstitsiaalse tsüstiidi sümptomite muutus BPIC-SS skoori järgi	BPIC-SS skoori muutus algtasemest (ajaliselt: algtase [1. päev] kuni jälgimisfaasi lõpuni [56. nädal])	Kognitiivse funktsiooni muutus mõõdetuna HVLТ-R ja elektroonilise kognitiivse funktsiooni hindamise (Cogstate) abil	Elektrooniline kognitiivse funktsiooni hindamine (Cogstate) ja HVLТ-R muutus algtasemest	Võõrutusnähtude esinemissageduse muutus, mõõdetuna PWC-20-ga.	Võõrutusnähtude esinemissageduse hindamine, mõõdetuna PWC-20-ga
Tulemusnäitaja	Kirjeldus								
Kusepõie valu / interstitsiaalse tsüstiidi sümptomite muutus BPIC-SS skoori järgi	BPIC-SS skoori muutus algtasemest (ajaliselt: algtase [1. päev] kuni jälgimisfaasi lõpuni [56. nädal])								
Kognitiivse funktsiooni muutus mõõdetuna HVLТ-R ja elektroonilise kognitiivse funktsiooni hindamise (Cogstate) abil	Elektrooniline kognitiivse funktsiooni hindamine (Cogstate) ja HVLТ-R muutus algtasemest								
Võõrutusnähtude esinemissageduse muutus, mõõdetuna PWC-20-ga.	Võõrutusnähtude esinemissageduse hindamine, mõõdetuna PWC-20-ga								
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Kognitiivne mõju</p> <p>Puuduvad tõendid püsiva kognitiivse funktsiooni languse kohta, mida on täheldatud uimastite kuritarvitamisega inimestel, kes kasutavad suuri (sageli igapäevaselt) ketamiini annuseid (Zhang, Harris ja Ho 2016). Kõigi osalejate keskmine sooritus ja <65-aastaste patsientide alarühma keskmine sooritus oli kas paranemine algtasemest või säilis algtasemel kõigis kognitiivtestides:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tähelepanu- ja identifitseerimistestid, mille abil hinnatakse lihtsaid ja valikulisi reaktsiooniaegu • visuaalne mälu • töömälu 								

- täidesaatev funktsioon (ruumiline mälu)
- hilineunud verbaalne mälu
- tuvastusmälu

Eakate (≥ 65 -aastaste) patsientide reaktsiooniaeg oli indiviiditi väga erinev. Nende patsientide seas, kelle reaktsiooniaeg oli algtasemel normivahemikus, näitasid vähesed patsiendid uuringu edenedes järjepidevat aeglustumist lihtsate ja valikreaktsioonide testides, ning ühelgi eakal patsientidel ei olnud reaktsiooniaeg halvenenud nii lõpp-punkti tulemusnäitajas kui ka järelhindamisel kas lihtsa või valitava reaktsiooniaja testiga.

Ühelgi eakal patsiendil ei olnud reaktsiooniaega kahjustatud nii tulemusnäitajate kui ka järelhindamiste käigus kas lihtsa või valikulise reaktsiooniaja testidega

Interstitsiaalne või haavandiline tsüstiit ning muud neerude ja kuseteede häired

Interstitsiaalse tsüstiidi juhtumeid ei olnud ja viiel patsiendil (0,6%) tekkis ravi käigus põiepõletik induktsiooni ja optimeerimise / jätkuravifaasis. Kuuskümmend viis patsienti (8,1%) koges kuseteede infektsioone ja 84 patsiendil (10,5%) tekkisid kõrvaltoimed neerude ja kuseteede organklassis induktsiooni või optimeerimise / jätkuravi faasis. Neliteist patsienti teatasid korduvatest või püsivatest põiesümptomitest, mida tõendab BPIC-SS üldskoor >18 , samuti esines neerude kõrvaltoimeid, uriinianalüüsi leide ja / või sellega seotud haiguslugu.

Võõrutusnähud

Keskmine (SD) PWC-20 üldskoor (vahemik 0-60; punktiskaala 0-3 [ei esine = 0, kerge = 1, keskmine = 2, raske = 3]) oli 8 (7,61) (ravi lõpus) ja 7,9 (6,91) (1. nädal), 8,0 (7,61) (2. nädal) ja 7,7 (7,07) (4. nädal) jälgimise ajal. Patsientidel, kes lõpetasid ravi optimeerimise/jätkuravi faasis, oli kõige sagedasem ($>20\%$) uus või halvenenud „võõrutus“ sümptom esimesel nädalal kurnatus/energia puudus (25%) ja lõpp-punktis unetus (22,7%)

New or worsened symptom, n (%)	Timepoints in the follow-up phase			
	Week 1	Week 2	Week 4	Endpoint
Loss of appetite	7 (13.5)	9 (12.0)	8 (14.3)	10 (11.4)
Nausea-vomiting	1 (1.9)	4 (5.3)	1 (1.8)	3 (3.4)
Diarrhea	3 (5.8)	4 (5.3)	4 (7.1)	5 (5.7)
Anxiety-nervousness	9 (17.3)	17 (22.7)	10 (17.9)	17 (19.3)
Irritability	6 (11.5)	15 (20.0)	9 (16.1)	15 (17.0)
Dysphoric mood-depression	7 (13.5)	17 (22.7)	13 (23.2)	16 (18.2)
Insomnia	8 (15.4)	22 (29.3)	15 (26.8)	20 (22.7)
Fatigue-lethargy-lack of energy	13 (25.0)	17 (22.7)	9 (16.1)	17 (19.3)
Poor coordination	3 (5.8)	7 (9.3)	3 (5.4)	6 (6.8)
Restlessness-agitation	5 (9.6)	9 (12.0)	3 (5.4)	7 (8.0)
Diaphoresis	6 (11.5)	7 (9.3)	5 (8.9)	7 (8.0)
Tremor-tremulousness	4 (7.7)	8 (10.7)	4 (7.1)	7 (8.0)
Dizziness-lightheadedness	3 (5.8)	4 (5.3)	5 (8.9)	7 (8.0)
Headaches	2 (3.8)	4 (5.3)	6 (10.7)	7 (8.0)
Muscle aches and stiffness	4 (7.7)	7 (9.3)	5 (8.9)	6 (6.8)
Weakness	4 (7.7)	9 (12.0)	3 (5.4)	8 (9.1)
Increased acuity sound smell touch	1 (1.9)	6 (8.0)	2 (3.6)	3 (3.4)
Paresthesias	2 (3.8)	2 (2.7)	3 (5.4)	4 (4.5)
Difficulty concentrating, remember	7 (13.5)	17 (22.7)	10 (17.9)	17 (19.3)
Depersonalization-derealization	2 (3.8)	3 (4.0)	1 (1.8)	2 (2.3)

Abbreviations: OP/MAINT, optimization/maintenance phase

4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Remissioonis olevate patsientide arvu muutus, mõõdetuna MADRS-i kogukooriga	Remissioonis olevate patsientide protsent (patsientide MADRS üldskoor, mis on väiksem või võrdne ≤ 12 , esitatakse protsentides)
	Ravivastusega patsientide arvu muutus, mõõdetuna MADRS-i kogukooriga	Percentage of patients with response (Percentage of patients with $\geq 50\%$ reduction from baseline (induction phase) in the MADRS total score and PHQ 9 total score will be reported) Ravivastusega patsientide protsent (patsientide protsent, kelle MADRS-i koondhinne on $\geq 50\%$ väiksem algtasemest (induktsioonifaas) ja PHQ 9 koondhinne)
	Funktsionaalne mõju ja sellega seotud puude muutus, mõõdetuna SDS-i kogukooriga	Patsiendi teatatud funktsioneerimise ja sellega seotud puude muutus algväärtusest mõõdetuna SDS-i skooriga
	EQ-5D-5L abil mõõdetud HR-QoL ja tervisliku seisundi muutus	Patsiendi teatatud tervisega seotud elukvaliteedi ja tervisliku seisundi muutusalgtasemest, mõõdetuna EQ-5D-5L-ga
	Ärevusnähtude muutus, mõõdetuna GAD-7 abil	Patsiendi teatatud ärevusnähtude muutus algtasemest, mida hinnati GAD-7 skoori abil
	Depressiivsete sümptomite muutus, mõõdetuna PHQ-9 üldise skooriga	Patsiendi teatatud depressiivsete sümptomite muutus algtasemest, kasutades PHQ-9 üldskoori
	Depressiooni raskuse muutus, mõõdetuna CGI-S abil	Depressiooni raskuse muutus algtasemest, mõõdetuna CGI-S skooriga
	Depressiooni raskuse muutus, mõõdetuna MADRS kogukooriga	MADRS-i koondhinne muutus algväärtusest, et mõõta depressiooni raskusastet ja tuvastada AD-ravist tulenevad muutused
	Ninasümptomite muutus, mida mõõdetakse ninasümptomite küsimustiku abil	Nina talutavuse muutus algtasemest; hinnatakse ninasümptomite küsimustiku abil
	Suitsidaalsete mõtete / käitumise muutus, mõõdetuna C-SSRS-iga	C-SSRS muutused algtasemest, mida kasutatakse suitsidaalsete mõtete / käitumise võimaliku mõju hindamiseks
	Dissotsiatiiivsete sümptomite muutus, mõõdetuna CADSS-i üldskooriga	Dissotsiatiiivsete sümptomite hindamiseks kasutatav CADSS-skoori muutus algtasemest
	Psühhiaatrilise seisundi muutus, mõõdetuna lühikese psühhiaatrilise hinnangu skaala kogukooriga	Lühikese psühhiaatrilise hinnangu skaala koguskoori muutus algtasemest

Erksuse ja sedatsiooni muutused, mõõdetuna MOAA / S-ga	Mõju erksusele ja sedatsioonile kasutades MOAA / S skaalat (muutus algtasemest MOAA / S skaalal)
Vere hapniku küllastumise muutus	Vere hapniku küllastumise muutus algtasemest (enne ja pärast annust)
Hingamissageduse muutus	Hingamissageduse muutus algtasemest (enne ja pärast annust)
Süstoolse ja diastoolse vererõhu muutus	Süstoolse ja diastoolse vererõhu muutus algtasemest (enne ja pärast annust)
Südame löögisageduse muutus	Südame löögisageduse muutus algtasemest
Ravi käigus ilmnevad kõrvaltoimed (TEAE-s)	TEAE-dega patsientide arv

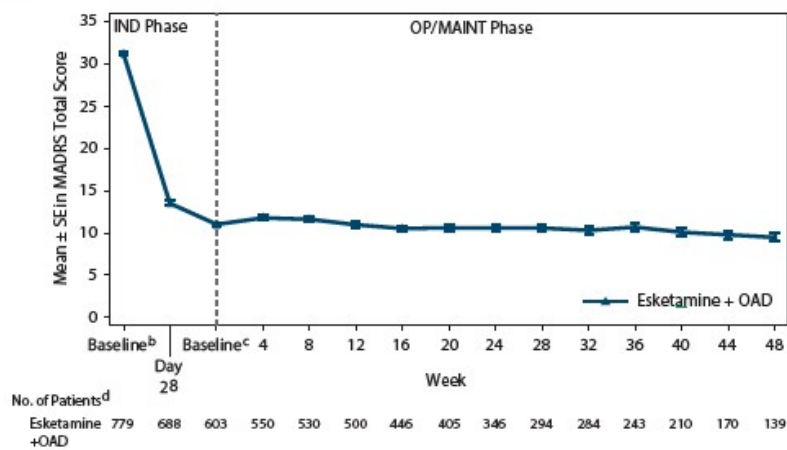
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Aja jooksul MADRS üldskoori muutus algtasemest

Esketamiini ninasprei + suukaudne AD näitasid TRD püsivat remissiooni (joonis 2). Induktsioonifaasi lõpust optimeerimise / jätkuravi faasi lõpp-punktini oli MADRS-i koguarvu keskmine muutus 0,3 esketamiini ninasprei + suukaudse AD korral.

Joonis 2. Ajavahemikul täheldatud juhtumi (uuring ESKETINTRD3004) aritmeetiline keskmine (+/- SE)

Figure 2. MADRS Total Score Over Time for Esketamine + OAD^a



^aAll enrolled analysis set; observed case analysis.

^bBaseline IND phase.

^cBaseline OP/MAINT phase.

^dNumber of patients who had a MADRS assessment at a given timepoint of the OP/MAINT phase. Abbreviations: IND = induction, MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, OAD = oral antidepressant, OP/MAINT = optimization/maintenance, SE = standard error.

Remissiooni ja ravivastuse määrad

Remissiooni ja ravivastuse määrad induktsiooni faasi lõpp-punktis olid vastavalt 47,2% ja 78,4%. Nii remissiooni kui ka ravivastuse määra säilitati kuni optimeerimise / jätkuravi faasi lõpuni, mil 58,2% patsientidest olid remissioonis ja 76,5% patsientidest ravivastusega.

PHQ-9

PHQ-9 üldskoori keskmine muutus (SD) võrreldes algtasemega (induktsioon) näitas depressiooni sümptomite langust (paranemist) induktsiooni faasis lõpp-punktis (induktsioon): -8,9 (6,67). Optimeerimise / jätkuravi faasis näis depressioonisümptomite paranemine olevat säilinud keskmise muutusega (SD) algväärtusest (optimeerimine / jätkuravi) lõpp-punktis (optimeerimine / jätkuravi), -0,2 (5,65).

PHQ-9 põhjal mõõdukalt raskete kuni raskete sümptomitega patsientide protsent vähenes induktsiooni faasis: algtasemel (induktsioon) 71,6% (558/779) ja 28. päeval 12,7% (87/685). Optimeerimise / jätkuravi faasis oli mõõdukalt raskete kuni raskete sümptomitega patsientide protsent lõpp-punktis (optimeerimise / säilitusfaas) 9,1% (55/603) ja 47. nädalal 3,8% (6/160).

Remissiooniga või ravivastusega patsientide protsent PHQ-9 üldskoori põhjal (≤ 4) suurenes aja jooksul induktsiooni faasis. 15. päeval oli remissioon 12,7% (92/726) ja 28. päeval 28,6% (196/685) patsientidest. Optimeerimise / jätkuravi faasis oli remissioonis 34,9% (207/593) 1. nädalal (optimeerimine / jätkuravi) ja 47,4% (286/603) lõpp-punktis (optimeerimine / jätkuravi). Patsientidest, kellel oli 47. nädalal PHQ-9 hindamine, oli 59,4% (95/160) remissioonis. **Kokkuvõtlikult võib öelda, et ravivastusega ja remissioonis olevate patsientide protsent tõusis esialgu ning püsis induktsiooni ja optimeerimise / jätkuravi etappides.**

PHQ-9 total scores	IND phase N=779	OP/MAINT phase N=603
Baseline ^a , mean (SD)	17.3 (5.00)	6.5 (4.23)
Endpoint, mean (SD)	8.4 (5.80) ^b	6.3 (5.33)
Mean (SD) change from baseline to endpoint	-8.9 (6.67) ^b	-0.2 (5.65)
Responders ^c at endpoint, n (%)	461 (62.0) ^d	449 (74.6) ^e
Remitters ^f at endpoint, n (%)	201 (26.9) ^b	286 (47.4)

^aBaseline (IND phase) is the last observation prior to or on the start date of IND phase for direct-entry and transferred-entry non-responder patients and is baseline (IND) from the 4-week phase 3 study in elderly patients for the transferred-entry responder patients. Baseline (OP/MAINT phase) is the last observation prior to or on the start date of the OP/MAINT phase

^bn=746; ^cA patient is defined as a responder at a given time point if the percent improvement from baseline (IND) in PHQ-9 total score is at least 50%; ^dn=744; ^en=602; ^fA patient is in remission at a given time point if the PHQ-9 total score is ≤ 4

Abbreviations: IND, induction phase; LOCF, last observation carried forward; OP/MAINT, optimization/maintenance phase; SD, standard deviation

SDS-i üldskoor

Keskmine muutus (SD) võrreldes algtasemega (induktsioon) SDS-i üldskooris näitas esketamiin ninasprei ravi toimimist ja sellega seotud puude paranemist indutseerimise faasis lõpp-punktis -9,3 (7,86). Optimeerimis- / jätkufaasi lõpp-punkti järgi oli keskmine muutus (SD) algtasemest (optimeerimine / jätkuravi) -1,6 (8,25), mis tõestab efekti säilimist.

SDS-i koondhindel põhinev ravivastus määratleti SDS-i koondhindenä ≤ 12 ja üksikute punktide skooriks ≤ 4 . Ravile reageerijate protsent SDS-i üldskoori alusel suurenes aja jooksul induktsioonifaasis: 15. päeval 24,7% (141/570) patsientidest ja 51,7% (295/571) patsientidest 28. päeval. Optimeerimise / jätkuravi faasis oli ravile reageerijate protsent 4. nädalal 59,5% (295/496) ja 48. nädalal 71,2% (99/139).

Remissioonimäära hinnati samuti SDS-i koondhinde põhjal (remissioon defineeriti kui SDS-i koondhinne ≤ 6 ja üksikute punktide skoor ≤ 2). **Induktsiooni faasis suurenes remissiooniga patsientide protsent SDS-i üldskoori alusel alates 15. päevast, 9,1% (52/570) patsientidest kuni 28. päevani, 23,1% (132/571) patsientidest. Optimeerimise / jätkuravi faasis oli remissiooni saanud patsientide protsent 4. nädalal 25,2% (125/496) ja 48. nädalal 51,1% (71/139).**

Remissiooniga või ravivastuse saanud patsientide protsent SDS-i üldskoori ja üksikute punktide põhjal suurenes esialgu ning püsis induktsiooni- ja optimeerimis- / jätkuravi faasis.

SDS total scores ^a	IND phase N=779	OP/MAINT phase N=603
Baseline ^b , mean (SD)	22.2 (5.45) ^c	11.3 (7.27) ^f
Endpoint, mean (SD)	12.8 (7.89) ^d	9.5 (7.89) ^g
Mean (SD) change from baseline to endpoint	-9.3 (7.86) ^e	-1.6 (8.25) ^h
Responders ⁱ at endpoint, n (%)	310 (47.8) ^d	351 (63.0) ^g
Remitters ^j at endpoint, n (%)	137 (21.1) ^d	220 (39.5) ^g

^a SDS total score ranges from 0 to 30; a higher score indicates greater impairment

^b Baseline (IND phase) is the last observation prior to or on the start date of IND phase for direct-entry and transferred-entry non-responder patients and is baseline (IND) from the 4-week phase 3 study in elderly patients for the transferred-entry responder patients. Baseline (OP/MAINT phase) is the last observation prior to or on the start date of the OP/MAINT phase

^c n= 709; ^d n= 648; ^e n=626; ^f n=564; ^g n=557; ^h n=541; ⁱ A patient is a responder at a given time point if the SDS total score ≤ 12 and individual item scores each ≤ 4 ; ^j A patient is in remission at a given time point if SDS total score ≤ 6 and individual item scores each ≤ 2 .

Abbreviations: IND, induction phase; LOCF, last observation carried forward; OP/MAINT, optimization/maintenance phase; SD, standard deviation; SDS, Sheehan Disability Scale

EQ-5D

Patsientide protsent, kes teatasid probleemidest kõigis EQ-5D-5L-i viies individuaalses kategoorias, langes algtasemest induktsioonifaasi lõpp-punktini. Optimeerimise / jätkuravi lõpp-punktis näisid üksikud mõõtmised säilinud. Keskmine tervisliku seisundi indeks, EQ-VAS skoor ja summaarne skoor näisid paranevat algtasemest (induktsioon) induktsiooni faasi lõpp-punktini. Näib, et paranemine püsib algtasemest (optimeerimine / jätkuravi) optimeerimise / jätkuravi lõpp-punktini.

Dissotsiatiivsus ja taju muutused

Dissotsiatiivsuse ja taju muutused, mõõdetuna keskmiste CADSS-skooride koguarvuga, saavutasid haripunkti 40 minutit pärast annustamist ja jõudsid tagasi annuse-eelsetele väärtustele 1,5 tundi pärast annustamist. Korduva annustamisega vähenes muutuse suurus.

Ravi käigus ilmnevad kõrvaltoimed (TEAE-s)

Üldiselt koges 90,1% patsientidest induktsiooni ja optimeerimise / jätkuravi faasis vähemalt ühte TEAE-d. Kõige sagedasemad ($\geq 10\%$) TEAE-d 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%).

Tabel. TEAEde üldine kokkuvõte induktsiooni ja optimeerimise / jätkuravi faasis (ESKETINTRD3004)

	Esketamiin ninasprei + suukaudne AD (N=802)
TEAE	723 (90.1%)
TEAE, mis võib olla seotud esketamiin ninaspreiga (a)	633 (78.9%)
TEAE, mis võib olla seotud suukaudse AD-ga (a)	241 (30.0%)
TEAE, mis viib surmani	2 (0.2%)
1 või rohkem tõsist TEAE	55 (6.9%)
TEAE, mis põhjustab esketamiin ninasprei ravi pooleli jätmist (b)	76 (9.5%)
TEAE, mis põhjustab suukaudse AD katkestamise (b)	33 (4.1%)

a) Kõik aktiivraviga seotud võimalikud, tõenäolised ja väga tõenäolised kõrvaltoimed.

b) Kõrvaltoime, mis algas induktsiooni või optimeerimise / jätkuravi faasis ja mille tulemuseks oli katkestamine järelfaasis, loetakse selles tabelis ravi käigus ilmnevaks.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhiseuse 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 - pearinglus, peavalu, düsgeusia, somnolentsus, hüpoesteesia • Kõrva ja labürindi kahjustused - vertiigo • Seedetrakti häired - iiveldus, oksendamine
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> • Psühhiaatrilised häired - eufooriline meeleolu, agiteeritus, ärevus, illusioonid, ärrituvus, paanikahoog, muutunud ajataju, hallutsinatsioonid, kaasa arvatud nägemishallutsinatsioonid, derealisatsioon • Närvisüsteemi häired - vaimne häire, tremor, letargia, düsartria, paresteesia, sedatsioon • Silma kahjustused - hägune nägemine • Kõrva ja labürindi kahjustused - hüperakuusia, tinnitus • Südame häired - tahhükardia • Vaskulaarsed häired - hüpertensioon • Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired - ebamugavustunne ninas, nina kuivus, kaasa arvatud koorikud ninas, nina kihelus • Seedetrakti häired - suukuivus, suu hüpoesteesia • Naha ja nahaaluskoe kahjustused – hüperhidroos • Neerude ja kuseteede häired - pollakisuuria, düsuuria, urineerimistung • Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid - ebatavaline tunne, joobnud tunne, kehatemperatuuri muutuse tunne • Uuringud - vererõhu tõus
Rasked kõrvaltoimed	-
Võimalikud tüsistused	-
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine 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>	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Ei kohaldata

5. Tõendus põhisis 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)

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitud ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovitus aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitud taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitud alternatiivse raviviisi osas</i>	

MDD diagnoosimiseks ja raviks on arvukalt kliinilisi ravijuhiseid ning mõnedes on ka soovitud raviresistentse depressiooni raviks. Peamised Euroopas tunnustatud MDD ravijuhised on järgmised:

- NICE ravijuhis “Depressioon täiskasvanutel: äratundmine ja ravi (NICE 2009, NICE 2020)
- Maailma Bioloogilise Psühhiaatria Seltside Föderatsiooni (WFSBP) juhised unipolaarsete depressioonihäirete bioloogiliseks raviks, 1. osa: Uuendus 2013 unipolaarsete depressioonihäirete ägeda ja jätkuva ravi kohta (Bauer 2013).
- Ameerika Psühhiaatrite Assotsiatsiooni (APA) praktiline juhend raske depressiooniga patsientide raviks (kolmas väljaanne) (APA 2010).
- Kanada meeolelu ja ärevushäirete töögrupp (CANMAT) kliinilised juhised raske depressiivse häirega täiskasvanute raviks (Lam 2016)

MDD ravisoovitused on kõigis neis juhistes järjepidevalt kooskõlas, kusjuures kõik soovitud hõlmavad esmavaliku ravi SSRI / SNRI-ga ning jätvad teise valiku ja edasise ravi valiku raviarsti eelistuste alla (peamiselt seetõttu, et saadaval on mitmesuguseid AD-sid, millel on üldiselt sarnane efektiivsus). Pärast MDD-ravi ebaõnnestumist ja TRD-diagnoosile üleminekut on ravijuhised piirkonniti erinevad. Enamikus juhendites soovitatakse sageli kahe AD kombinatsiooni, samas kui teistes juhistes soovitatakse AD augmentatsiooni mõne muu mitte-AD-raviga, näiteks atüüpiliste antipsühhootikumide (AAP), hüdroksüsiini, bensodiasepiinide või liitumiga (Parikh 2004, Al-Harbi 2012b, Charpeaud 2017). Praegused ravijuhised, mis täpsustavad TRD-ga patsientide ravivõimalusi, rõhutavad olemasolevate võimaluste vähesust patsientidel, kes ei allu tavapärasele AD-ravile.

MDD ja TRD ravi juhitakse tavaliselt paljude psühholoogiliste teraapiate, farmakoloogiliste AD teraapiate ja mittefarmakoloogiliste sekkumistega. AD-teraapiaid kasutatakse AD-i efekti tugevdamiseks kas iseseisvalt, kombinatsioonis teiste AD-teraapiatega või psühholoogiliste teraapiatega (Al-Harbi 2012b, Bauer 2013). Kogu ravi vältel jälgivad arstid ravitulemusi ja võivad kaaluda annuse optimeerimist, AD-ravi vahetamist, täiendamist täiendavate AD-dega ning psühholoogilise ravi või mittefarmakoloogilise ravi liitmist / lahutamist.

Lisaks neile on hulgaliselt kohalike riikide tasandil olevaid ravijuhiseid. Allpool on väljatoodud hiljuti uuendatud ravijuhised, millesse on ka juba lisatud TRD ravisoovitused ning ühtlasi ka Spravato (esketamiin).

1. Slovakkia ravijuhend	Mai 2020	Spravato (esketamiin) on mainitud jaotises “osaline või puudub reageerimine esimese valiku ravile”, kus pakutakse loetelu erinevatest võimalustest, sealhulgas	
-------------------------	----------	--	--

		antidepressandi ravi tugevdamine teiste ainetega (augmentatsioon) (nt liitium, kilpnäärmehormoonid, östrogeenid, beetablokaatorid, ebatüüpilised antipsühhootikumid, esketamiin), et tugevdada antidepressiivset toimet	
2. Soome depressiooni ravijuhis TRD peatükk Vt. Lisa www.kaypahoito.fi/nak09358	2020	Nasaalselt manustatav esketamiin (Spravato) on Soomes kättesaadav 2020. aasta jaanuarist ja eeldatavalt annab see sama kiire reageerimise kui IV ketamiin, kui seda kombineeritakse jätkuva suukaudse antidepressantraviga.	Seni avaldatud uuringut vaadati üksikasjalikult läbi ja kommenteeriti kui kvaliteetseid uuringuid (tõendusaste B) ning rakendatavust Soome tervishoius peetakse heaks
3. Poola ravijuhis Vt lisa http://www.psychiatriapolska.pl/uploads/onlinefirst/ENGverGalecki_PsychiatriPolOnlineFirstNr158.pdf	2020	Spravato (esketamiin) on lisatud 4nda ravistrateegia alla (vt allpool). MADRS-i kliiniliselt oluline erinevus paindliku doosi Spravato (esketamiin) uuringu rühmade vahel täheldati juba 24 tundi pärast esimest annust, mis näitab intranasaalse esketamiini (Spravato) kiiret toimet	Kliiniste uuringute positiivsed tulemused (TRANSFORM-1 ja -2 ning SUSTAIN-1)
		5 peamist ravistrateegiat TRD ravis: 1) Antidepressandi ravi optimeerimine 2) Üleminek teisele antidepressandile 3) Antidepressantide kombineerimine 4) Antidepressandi ravi potentsiaaliseerimine ehk teise ravimi lisamine, mis ei ole antidepressant 5) mittefarmakoloogilised teraapiad (EKR, VNS) Strateegia valik sõltub patsiendi somaatilisest seisundist (kaasnevad haigused), depressiivsete sümptomite tõsidusest, suitsidaalsest riskist ja keskkonnateguritest.	
4. Horvaatia MDD ja TRD ravijuhis Vt Lisa http://www.psichijatrija.hr/site/wp-content/uploads/2020/03/SMJERNICE-DEPRESIJA-2020-s-izmjename.pdf	2020	Spravato (esketamiin) on soovitatud kui 3. rea ravivõimalus, kui varasemad ravimeetodid (1. ja 2. rida) ei olnud edukad	
		TRD ravis võib sõltuvalt varasemast ravist kasutada: • esketamiini manustamine; • valida esimese ja teise rühma hulgast erineva toimemehhanismiga ravim, mida ei ole seni monoterapias kasutatud; • lisada ebatüüpiline antipsühhootikum; • lisada teine antidepressant, millel on erinev toimemehhanism; • lisada liitium; • lisada kilpnäärmehormooni 20 kuni 50 µg; • lisada trüptofaani; • lisada meeleolu stabilisaatoreid;	

		<ul style="list-style-type: none"> • rakendada monoinfusioonravi antidepressandiga või kombineeritud infusioonravi kahe antidepressandiga; • kaaluda EKRi; • psühhoteraapia; • lisada vitamiine, oomega-3 rasvhappeid ja mõnda muud individuaalset ravi 	
--	--	---	--

Lisaks on Spravato (esketamiin) riiklikult soovitatud/soodustatud järgmistes riikides:

Rootsi

Riikliku NT nõukogu positiivne soovitus/otsus Spravato (esketamiin) kasutamiseks TRD-s avaldati 25. Juunil 2020. Spravato (esketamiin) on soovituslik ravivõimalus raske depressiooniga patsientide jaoks (diagnoosikoodi alusel) pärast nelja eelnevat ravi, sealhulgas kahte erinevat antidepressanti (erinevad klassid), liitium- või antipsühhootilist ravi ning psühhoteraapiat (ECT ja rTMS tuleks hinnata kui võimalustena). Spravato (esketamiin) ravirida on kooskõlas praeguse kliinilise praktikaga, kus enamuse eriarstiabis ravitavaid depressiooniga patsiente on juba saanud 3 eelnevat ravi pluss psühhoteraapiat. Ühtlasi on Spravato (esketamiin) lisatud Rootsi ravijuhistesse alates 19. Oktoober 2020.

Israael

Spravato (esketamiin) on soodustatud kõigile teise rea raske depressiooniga patsientidele

Kanada

Spravato (esketamiin) on heaks kiidetud TRD raviks: "Spravato (esketamiin) on näidustatud täiskasvanute depressiooni raviks koos SSRI või SNRI-ga, kellel ei ole praeguse mõõduka kuni raske depressiooni episoodi korral piisavalt reageerinud vähemalt kahele erinevale antidepressandiga ravikuurile, millest igaüks on olnud piisava annuse ja kestusega".

Šotimaa

Spravato (esketamiin) positiivne otsus TRD raviks: "Kombinatsioonis selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitori (SSRI) või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitoriga (SNRI) täiskasvanutele, kellel on raviresistentne suur depressiivne häire, kes ei ole praegusel mõõdukal kuni raskekujulisel juhul reageerinud vähemalt kahele erinevale antidepressantide ravile depressiivses episoodis".

Prantsusmaa

Spravato (esketamiin) positiivne otsus TRD raviks: alla 65-aastased täiskasvanud kombinatsioonis selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitori (SSRI) või serotoniini ja norepinefriini tagasihaarde inhibiitoriga (SNRI) depressiivsete episoodide raviks, mida iseloomustatakse resistentsena ja mis ei ole reageerinud vähemalt kahele erinevale kahe erineva klassi antidepressandid praeguse raske depressiooni episoodi ajal ja vastunäidustuste või vastupanuvõime korral elektrokonvulsivsele ravile või patsientidele, kellel puudub sellele juurdepääs või kes on keeldunud selle kasutamisest

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude 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 tõendus põhiseks alternatiivseks raviviisiks võib lugeda elekterkrampravi (EKR). Rohkem teaduspõhiseid alternatiivseid raviviise käesolevalt ei ole. Tõendus põhised võrdlusuuringud EKR'ga puuduvad.

Spravato (esketamiin) on esimene ja ainus kiiretoimeline (24 tunni jooksul) antidepressiivne ravi, mis on heaks kiidetud TRD raviks. Spravato (esketamiin) on näidustatud koos SSRI või SNRI-ga ravimresistentse depressiooni raviks täiskasvanutel, kellel käesoleva mõõduka kuni raske depressiooni episoodi ajal ei ole saavutatud ravivastust vähemalt kahe erineva antidepressandiga.

Vaatamata heakskiidetud TRD-ravi puudumisele ravitakse 85% TRD-ga patsientidest peamiselt farmakoteraapiat kasutades. Kõigi suukaudsete AD-teraapiate, sealhulgas SSRI, SNRI, TCA, MAOI ja ebatüüpiliste AD-de ravivastused on MDD korral umbes 50% ja TRD korral 17%, kliiniliselt olulist erinevust klasside vahel pole tõestatud.

Spravato (esketamiin) ninasprei võimaldab depressioonisümptomite kiiret vähenemist juba 24 tunni pärast, võrreldes suukaudse AD + platseebo ninaspreiga. Praeguste suukaudsete AD-dega kulub optimaalse ravitoime saavutamiseks tavaliselt 4–6 nädalat. Spravato (esketamiin) ninasprei pakub depressioonisümptomite paremat paranemist võrreldes suukaudse AD + platseebo ninaspreiga pärast 4-nädalast akuutravi, pakkudes 22% kõrgemat remissioonis olevate patsientide osakaalu (52% vs 31%). TRANSFORM-2 tulemused näitasid, et Spravato (esketamiin) ninasprei + suukaudne AD on tõhusam kui platseebo ninasprei + suukaudne AD. Spravato (esketamiin) ninasprei + suukaudse AD-ga ravitud patsientide hulgas oli suurem ravile reageerijate ja remissioonis olevate patsientide arv (vastavalt 69,3% ja 52,5%), võrreldes platseebo ninasprei + suukaudse AD-ga (vastavalt 52,0% ja 31,0) ning sarnaseid suundumusi näitasid samuti patsientide teatatud tulemused ja toetasid MADRS-i abil täheldatud muutusi.

Spravato (esketamiin) ninasprei kliinilist kasu on tõestatud korduvate patsientide teatatud tulemuste alusel: vähenenud depressiivsed sümptomid, patsiendi parem igapäevane talitus ja paranenud tervisega seotud elukvaliteet.

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 esketamiiniga peab tegema psühhiaater. Psühhiaater ordineerib ravi, määrab annuse ja manustamise sageduse. Ravikuuri jooksul psühhiaater korrigeerib vajadusel raviannust ja sagedust ning teeb otsuse ravikuuri lõpetamiseks

1 manustamiskord hõlmab patsiendi seisundi hindamist tervishoiutöötaja poolt enne ravimi manustamist, ravimi ninasest manustamist tervishoiutöötaja vahetu järelevalve all, 1-3 esketamiini ninapihustit (seadmete arv sõltub vajaminevast raviannusest), manustamisjärgset jälgimisperioodi patsiendi seisundi jälgimisega tervishoiutöötaja poolt, teenuse dokumenteerimist.

Ravimi annustamine

Esketamiini annustamissoovitused on esitatud tabelis 1 ja tabelis 2 (≥ 65 -aastased täiskasvanud).

Annusega, mida patsient saab sissejuhatava faasi lõpus, on soovitatav jätkata säilitusfaasis. Annuse kohandamine peab põhinema varasema annuse efektiivsusel ja talutavusel. Säilitusfaasi jooksul tuleb esketamiini annus individualiseerida väikseima manustamissageduseni, mis on vajalik remissiooni/ravivastuse hoidmiseks.

Tabel 1: Spravato soovitatav annustamine < 65-aastastele täiskasvanutele	
Sissejuhatav ravifaas	Säilitusravi faas
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
Sissejuhatava faasi lõpus peab hindama tõendeid ravist saadava kasu kohta, et otsustada ravi jätkamise vajaduse üle.	Ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt uuesti hinnata.

Tabel 2: Spravato soovitatav annustamine ≥ 65-aastastele täiskasvanutele	
Sissejuhatav ravifaas	Säilitusravi faas
1. kuni 4. nädal: 1. päeva algannus: 28 mg Edasised annused: 28 mg, 56 mg või 84 mg kaks korda nädalas, kõik annuse muutused tuleb teha 28 mg intervallidega	5. kuni 8. nädal: 28 mg, 56 mg või 84 mg üks kord nädalas, kõik annuse muutused tuleb teha 28 mg intervallidega Alates 9. nädalast: 28 mg, 56 mg või 84 mg iga 2 nädala järel või üks kord nädalas, kõik annuse muutused tuleb teha 28 mg intervallidega
Sissejuhatava faasi lõpus peab hindama tõendeid ravist saadava kasu kohta, et otsustada ravi jätkamise vajaduse üle.	Ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt uuesti hinnata.

Pärast depressiooni sümptomite paranemist on soovitatav jätkata ravi vähemalt 6 kuud.

Hindamine enne ravi

Enne esketamiini ninasisest manustamist tuleb hinnata patsiendi üldist tervislikku seisundit, küsitleda võimalike tervisekaebuste osas ja mõõta vererõhku. Kui ravimi manustamis eelselt on vererõhk tõusnud, tuleb kaaluda vererõhu lühiajalise tõusuga seotud riske ja ravist esketamiiniga saadavat kasu. Esketamiini ei tohi manustada, kui vererõhu tõus põhjustab tõsist riski.

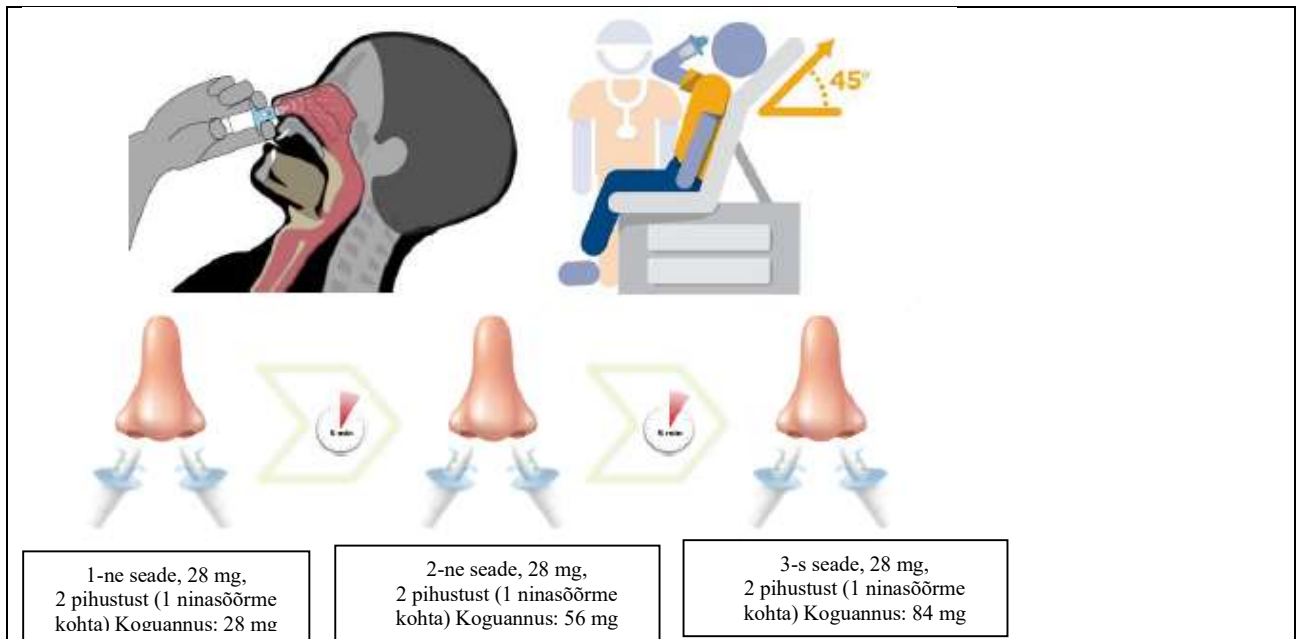
Kliiniliselt oluliste või ebastabiilsete kardiovaskulaarsete või respiratoorsete seisunditega patsientide puhul on vajalikud täiendavad ettevaatusabinõud. Neile patsientidele tuleb esketamiini manustada tingimustes, kus on kättesaadavad elustamisvahendid ning kardiopulmonaalse elustamise pädevusega tervishoiutöötajad.

Patsientidel tuleb soovitada mitte süüa 2 tundi ja mitte juua vedelikke 30 minutit enne manustamist. Samuti tuleb patsientidele soovitada mitte kasutada nina kaudu manustatavaid kortikosteroide ega dekongestante 1 tund enne esketamiini manustamist.

Esketamiini ninasisene manustamine

Spravato (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. (joonis 1)

Joonis 1: Spravato (esketamiin) seade ja manustamisviis



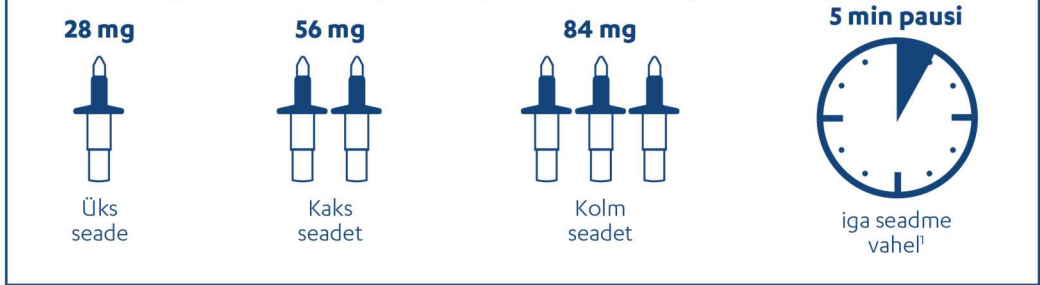
1-ne seade, 28 mg,
2 pihustust (1 ninasõõrme
kohta) Koguannus: 28 mg

2-ne seade, 28 mg,
2 pihustust (1 ninasõõrme
kohta) Koguannus: 56 mg

3-s seade, 28 mg,
2 pihustust (1 ninasõõrme
kohta) Koguannus: 84 mg

Üks seade sisaldab 28 mg esketamiini

Iga seade vabastab 2 pihustust (üks pihustus kumbagi ninasõõrmesse)¹



Spravato annustamine¹



Patsiendid peavad Spravato (esketamiin) manustamise ajal istuma nii, et pea oleks 45-kraadise nurga all kuklasse kallutatud. Spravato (esketamiin) 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.

Aevastamine pärast manustamist

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

Kaks järjestikust pihustust samasse ninasõõrmesse

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 ninasisese 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).

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.

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>	<p>Esketamiini annustamine toimub ninapihustite arvu suurendamise teel.</p> <p>1 pihusti = 28 mg 2 pihustit = 56mg 3 pihustit = 84mg</p> <p>Seadmete arv ühe raviseansi (manustamise) kohta on 2-3. Umbes 60% patsientidest vajab raviseansiks 3 seadet (Sustain-1 uuring, Daly 2019)</p> <p>1. kuni 4. nädal: 1. päeva algannus: 56 mg Edasised annused: 56 mg või 84 mg kaks korda nädalas</p> <p>5. kuni 8. nädal: 56 mg või 84 mg üks kord nädalas</p> <p>Alates 9. nädalast: 56 mg või 84 mg iga 2 nädala järel või üks kord nädalas</p> <p>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.</p>
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>	
<p>Psühhiaater teeb otsuse raviks ninasiseselt manustatava esketamiiniga, määrab annuse ja manustamise sageduse, korrigeerib ravikuuri jooksul vajadusel raviannust ja sagedust ning teeb otsuse ravikuuri lõpetamiseks.</p> <p>Teenus 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.</p> <p>Kliiniliselt oluliste või ebastabiilsete kardiovaskulaarsete või hingamisteede haigustega patsientide ravimisel peavad olema kättesaadavad elustamisvahendid ja kardiopulmonaalse elustamise alase väljaõppe saanud tervishoiutöötajad.</p> <p>Teenuseosutajatele edastatakse riski minimeerimise materjalid.ravimi müügiloa hoidja poolt.</p>	
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 jah, 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, Marienthali Kliinik
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 ravijuhi (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Täpseid prognoose ei ole käesoleva info põhjal võimalik esitada.	
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 arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta			arvutustehe: 9.1*9.2.2 * 9.2.3
2. aasta			
3. aasta			
4. aasta			
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>Hinnangu TRD levimuse osas Eesti täisealiste elanike hulgas saab anda vaid tuginedes mujal maailmas läbiviidud uuringute tulemustele, mis on kohaldatavad Eestile. TRD osakaal raske depressiooni (major depressive disorder) hulgas on uurinute tulemusel 20%. Lisaks statistikaameti andmed Eesti rahvaarvu osas ja Eesti uuringute tulemusele, et Eestis peetakse raske depressiooni levimuseks 5,6% (Kleinberg 2014).</p> <p>Orienteeruv TRD levimus Eestis: 1 071 932 täiskasvanut, neist 60 028,192 depressiivset (5,6%), neist 12 005,6384 TRD (20%)</p> <p>Kuna tegemist on patsiendi jaoks küllaltki komplitseeritud ravikuuriga, ei ole alust arvata, et suur osa TRD patsientidest oleksid valmis kirjeldatud teenust saama.</p>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</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 <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Psühhiaatri (kaug)vastuvõtt aktiivravi perioodis minimaalselt 2 korda: ravikuuri alustamisel ja lõpetamisel. Vajadusel lisandub psühhiaatri (kaug)vastuvõtt aktiivravi perioodis teadmata arv kordi, vastavalt patsiendi seisundile ja vajadusele. Koodid 3032, 3203 Kui esketamiini ravi ja psühhiaatri vastuvõttu osutatakse sama tervishoiuteenuse osutaja poolt, võivad nimetatud teenused kajastuda samal raviarvel.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	EKR'le lisanduv anesteesia koodiga 2202
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>	Ei
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Esketamiini ravi kasutuselevõtt ei tähenda uute ravijuhtude lisandumist
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, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i> <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	Psühhiaatri (kaug)vastuvõtt aktiivravi perioodis minimaalselt 2 korda: ravikuuri alustamisel ja lõpetamisel. Vajadusel lisandub psühhiaatri (kaug)vastuvõtt aktiivravi perioodis teadmata arv kordi, vastavalt patsiendi seisundile ja vajadusele. Koodid 3032, 3203 Täiendavad samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.
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>	Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.
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>	Vastavad uuringud puuduvad

10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Vastavad uuringud puuduvad
---	----------------------------

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus
Esitada taotletavatehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Teave on konfidentsiaalne, selle annab müügiloa hoidja.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte
Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Teave on konfidentsiaalne, selle annab müügiloa hoidja.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) 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 raviviis 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 määra (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Rootsi (TLV Dental and Pharmaceutical Benefits Agency)	2020	<p>https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2020-05-14-halsoekonomisk-bedomning-av-spravato-vid-behandlingsresistent-depression.html</p> <p>Inglise keelset tõlget ei ole ametlikult avalikustatud. Hinnang on rootsi keelne.</p> <p>Rootsi NT nõukogu on andnud positiivse soovitus (võimalus raske depressiooniga patsientidele (põhineb diagnoosikoodil)) pärast nelja varasemat ravi, sealhulgas kahte erinevat antidepressanti (erinevad klassid), liitium- või antipsühhootilist ravi ning psühhoterapiat (ECT ja rTMS-i tuleks hinnata valikuvõimalustena.). Spravato (esketamiin) raviliin on kooskõlas Rootsi praeguse kliinilise praktikaga, kus enamik eriarstiabis ravitud</p>

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

⁹ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

		depressiooniga patsiente on juba saanud 3 varasemat ravi pluss psühhoterapia.
Šotimaa (Scottish Medicines Consortium; NHS of Scotland)	2020	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/esketamine-spravato-full-smc2258/ SMC on aktsepteerinud Spravato (esketamiin) mõõduka kuni raske raviresistentse depressiooni raviks, kellel ei ole saavutatud ravivastust kahe või enama antidepressandiga.

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 <i>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.</i>	Ninasiseselt manustatava esketamiini kuritarvitamise, väärkasutamise ja kõrvalettoimetamise võimalus patsiendi poolt on minimeeritud, kuna manustamine toimub tervishoiutöötaja otsese järelevalve all. Ninasiseselt manustatava esketamiini liig- ja väärkasutamise tõenäosus tervishoiutöötaja poolt on minimaalne, kuna teenus on patsiendi jaoks koormav ja teenust on valmis saama vaid tõeliselt motiveeritud TRD patsiendid
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>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.</i>	Ninasiseselt manustatava esketamiini kuritarvitamise, väärkasutamise ja kõrvalettoimetamise võimalus patsiendi poolt on minimeeritud, kuna manustamine toimub tervishoiutöötaja otsese järelevalve all. Ninasiseselt manustatava esketamiini liig- ja väärkasutamise tõenäosus tervishoiutöötaja poolt on minimaalne, kuna teenus on patsiendi jaoks koormav ja teenust on valmis saama vaid tõeliselt motiveeritud TRD patsiendid
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Vähene ravikoostöövalmidus, puudulik motivatsioon, tervistkahjustavad eluviisid halvendavad ravi tulemust Isikutel, kellel on esinenud ravimite kuritarvitamist või sõltuvust, võib olla suurem risk esketamiini kuritarvitamiseks ja väärkasutamiseks.
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 <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

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.

Nr: 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 paberkandjal koopiad.

Peamised Esketamiini kliiniste uuringute publikatsioonid:

1. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. Supplementary Online Content. *JAMA Psychiatry*. Published online June 5, 2019. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1189
2. Daly Ella J., MD; Trivedi Madhukar H., MD; Janik Adam, MD; Li Honglan, MD, PhD; Zhang Yun, PhD; Li Xiang, PhD; Lane Rosanne, MAS; Lim Pilar, PhD; Duca Anna R., BSN; Hough David, MD; Thase Michael E., MD; Zajecka John, MD; Winokur Andrew, MD, PhD; Divacka Ilona, MBA, MD; Fagiolini Andrea, MD; Cudala Wieslaw J., MD, PhD; Bitter István, MD, PhD; Blier Pierre, MD, PhD; Shelton Richard C., MD; Molero Patricio, MD, PhD; Manji Hussein, MD; Drevets Wayne C., MD; Singh Jaskaran B., MD (2019). Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry* doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1189; <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2735111>
3. Fedgchin Maggie, Trivedi Madhukar, Daly Ella J., Melkote Rama, Lane Rosanne, Lim Pilar, Vitagliano Dawn, Blier Pierre, Fava Maurizio, Liebowitz Michael, Ravindran Arun, Gaillard Raphael, Ameele Hans van den, Preskorn Sheldon, Manji Hussein, Hough David, Drevets Wayne C., Singh Jaskaran B. (2019). Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2019) 22(10): 616–630. doi:10.1093/ijnp/pyz039
4. Ochs-Ross Rachel, Daly Ella J., Zhang Yun, Lane Rosanne, Lim Pilar, Morrison Randall L, Hough David, Manji Hussein, Drevets Wayne C., Sanacora Gerard, Steffens David C., Adler Caleb, McShane Rupert, Gaillard Raphael, Wilkinson Samuel T., Singh Jaskaran B., (2019). Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* Volume 28, Issue 2, February 2020, Pages 121-141. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.008>
5. Popova et al. 2019, Data Supplement for Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry* (doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18070824)
6. Popova Vanina, Daly Ella J., Trivedi Madhukar, Cooper Kimberly, Lane Rosanne, Lim Pilar, Mazzucco Christine, Hough David, Thase Michael E., Shelton Richard C., Molero Patricio, Vieta Eduard, Bajbouj Malek, Manji Hussein, Drevets Wayne C., Singh Jaskaran B. (2019). Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *AJP in Advance* (doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172)
7. Wajs Ewa, Aluisio Leah, Holder Richard, Daly Ella J, Lane Rosanne, Lim Pilar, George Joyce E, Morrison Randall L, Sanacora Gerard, Young Allan H, Kasper Siegfried, Ahmad Sulaiman Hatim, Li Cheng-Ta, Paik Jong-Woo, Manji Hussein, Hough David, Grunfeld Jennifer, Jeon Hong Jin, Wilkinson Samuel T, Drevets Wayne C Singh, Jaskaran B. (2020). Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry* . 2020 Apr 28;81(3):19m12891. doi: 10.4088/JCP.19m12891. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316080/>

Muu kasutatud kirjandus:

1. Adams KB, Roberts AR, Cole MB. Changes in activity and interest in the third and fourth age: associations with health, functioning and depressive symptoms. *Occup Ther Int* 2011; 18: 4–17.
2. Albert, S. and Schulz, R. (2010). New Insights and Innovations for Reducing Health Care Costs for Employers.
3. Al-Harbi, K. S. (2012a). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient. Prefer. Adherence* 6: 369-388.
4. Al-Harbi, K. S. (2012b). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient preference and adherence* 6: 369.
5. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lépine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman MA, Codony M, Domingo-Salvany A, Ferrer M, Joo SS, Martínez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacín C, Romera B, Taub N, Vollebergh WA; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004; 21–27.

6. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lépine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, Almansa J, ArbabzadehBouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman MA, Codony M, DomingoSalvany A, Ferrer M, Joo SS, Martínez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacín C, Romera B, Taub N, Vollebergh WA; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. Use of mental health services in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Supp* 2004; 47–54
7. Andrade, C. (2015). Intranasal drug delivery in neuropsychiatry: focus on intranasal ketamine for refractory depression. *J Clin Psychiatry* 76(5): e628-631.
8. Angst J. Fortnightly review. A regular review of the long-term follow up of depression. *BMJ* 1997; 315: 1143–1146.
9. Anseau M, Fishler B, Dierick M, Albert A, Leyman S, Mignon A. Socioeconomic correlates of generalized anxiety disorder and major depression in primary care: the GADIS II study (Generalized Anxiety and Depression Impact Survey II). *Depress Anxiety* 2008; 25: 506–513.
10. APA (2010). American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder.
11. Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., et al. (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.
12. Bell, E., Mathieu, G. and Racine, E. (2009). Preparing the ethical future of deep brain stimulation. *Surgical neurology* 72(6): 577-586.
13. Bijl RV, Ravelli A. Current and residual functional disability associated with psychopathology: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Psychol Med* 2000; 30: 657–668.
14. Bijl RV, Ravelli A. Psychiatric morbidity, service use and need for care in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Am J Public Health* 2000; 90: 602–607.
15. Bloom, D. et al. (2011) The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. Geneva: World Economic Forum. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js18806en/>
16. Bremner JD, Krystal JH, Putnam FW, et al. Measurement of dissociative states with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress*. 1998;11(1):125-136
17. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N, Karam AN, Kaur J, Kostyuchenko S, Lepine JP, Levinson D, Matschinger H, Medina Mora ME, Oakley Browne M, Posada-Villa J, Viana MC, Williams DR, Kessler RC. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 2011; 26: 9–90
18. Buist-Bouwman MA, Ormel J, de Graaf R, Vollebergh WA. Functioning after a major depressive episode: complete or incomplete recovery? *J Affect Disord* 2004; 82: 363–371.
19. Burt, V. K. (2004). Plotting the course to remission: the search for better outcomes in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 12: 20-25.
20. Carta MG, Hardoy MC, Kovess V, Dell’Osso L, Carpiniello B. Could health care costs for depression be decreased if the disorder were correctly diagnosed and treated? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003; 38: 490–492.
21. Charpeaud, T., Genty, J.-B., Destouches, S., Yrondi, A., Lancrenon, S., et al. (2017). Prise en charge des troubles dépressifs résistants: recommandations françaises formalisées par des experts de l’AFPBN et de la fondation FondaMental. *L’Encéphale* 43(4): S1-S24.
22. Chida, Y. et al. (2008) ‘Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival?’, *Nature Clinical Practice Oncology*, 5(8), pp. 466–475. doi: 10.1038/neponc1134
23. Cleare, A., Pariante, C. M., Young, A. H., Anderson, I. M., Christmas, D., et al. (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.
24. Croatia guideline (english summary). <http://www.psihijatrija.hr/site/wp-content/uploads/2020/03/SMJERNICE-DEPRESIJA-2020-s-izmjenama.pdf>
25. Crown, W. H., Finkelstein, S., Berndt, E. R., Ling, D., Poret, A. W., et al. (2002). The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *The Journal of clinical psychiatry* 63(11): 963-971.
26. Dold, M. et al. (2018) ‘Major Depression and the Degree of Suicidality: Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)’, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(6), pp. 539–549. doi: 10.1093/ijnp/pyy009

27. Dowrick CF, Bellón JA, Gómez MJ. GP frequent attendance in Liverpool and Granada: the impact of depressive symptoms. *Br J Gen Pract* 2000; 50: 361–365.
28. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee HB, Bienvenu OJ, Zandi P. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 513–520.
29. Feldman, R. L., Dunner, D. L., Muller, J. S. and Stone, D. A. (2013). Medicare patient experience with vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *J Med Econ* 16(1): 62-74.
30. Finland guideline: www.kaypahoito.fi/nak09358
31. French Guideline lisa 6.
32. French Guideline. Bennabi et al. (2019). Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FonaMental. *BMC Psychiatry*. (2019) 19:262 <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2237-x>
33. Fryers T, Brugha T, Morgan Z, Smith J, Hill T, Carta M, Lehtinen V, Kovess V. Prevalence of psychiatric disorder in Europe: the potential and reality of metaanalysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004; 39: 899–905.
34. Greden, J. F. (2001). The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 62 Suppl 16: 26-31.
35. Greenberg, P., Corey-Lisle, P. K., Birnbaum, H., Marynchenko, M. and Claxton, A. (2004). Economic implications of treatment-resistant depression among employees. *Pharmacoeconomics* 22(6): 363-373.
36. Harris, E. C. and Barraclough, B. (1997) 'Suicide as an outcome for mental disorders: A meta-analysis', *The British Journal of Psychiatry*, 170(3), pp. 205–228. doi: 10.1192/bjp.170.3.205
37. Heru, A. M. and Ryan, C. E. (2004). Burden, reward and family functioning of caregivers for relatives with mood disorders: 1-year follow-up. *J Affect. Disord* 83(2-3): 221-225.
38. Holma KM, Holma IA, Melartin TK, Rytysälä HJ, Isometsä ET. Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 196–205.
39. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=HK6noisgxWcs930PgeEsglCLWrAB3Rns0tma9BmHwUo=>
40. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/esketamine-spravato-full-smc2258/>
41. Hämäläinen J, Isometsä E, Sihvo S, Pirkola S, Kiviruusu O. Use of health services for major depressive and anxiety disorders in Finland. *Depress Anxiety* 2008; 25: 27– 37.
42. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) (2016) Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Results. Available at: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
43. Ivanova, J. I., Birnbaum, H. G., Kidolezi, Y., Subramanian, G., Khan, S. A., et al. (2010). Direct and indirect costs of employees with treatment-resistant and non-treatment-resistant major depressive disorder. *Curr. Med Res Opin* 26(10): 2475-2484.
44. Jaffe Dena H. Rive Benoit and Denee Tom R.(2019). The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* (2019) 19:247 <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2222-4>
45. Jünger, J. et al. (2005) 'Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure', *European Journal of Heart Failure*, 7(2), pp. 261–267. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.05.011
46. Kelsey, J. E. (2004). Achieving remission in major depressive disorder: the first step to long-term recovery. *J Am Osteopath. Assoc* 104(3 Suppl 1): S6-10.
47. Kennedy, N. and Paykel, E. S. (2004). Treatment and response in refractory depression: results from a specialist affective disorders service. *J Affect. Disord* 81(1): 49-53.
48. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289: 3095–3105.
49. Kessler RC, Sampson NA, Berglund P, Gruber MJ, Al-Hamzawi A, et al. (2015) Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 24(3): 210-226.

50. Kubitz, N., Mehra, M., Potluri, R. C., Garg, N. and Cossrow, N. (2013). Characterization of treatment resistant depression episodes in a cohort of patients from a US commercial claims database. *PLoS One* 8(10): e76882.
51. Lam RW et al. *Can J Psychiatry* 2016; 61: 510-523;
52. Lasalvia, A. et al. (2013) 'Global pattern of experienced and anticipated discrimination reported by people with major depressive disorder: a cross-sectional survey', *The Lancet*, 381(9860), pp. 55–62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61379-8.
53. Lehtinen V, Sohlman B, Nummelin T, Salomaa M, Ayuso-Mateos JL, Dowrick C. The estimated incidence of depressive disorder and its determinants in the Finnish ODIN sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005; 40: 778–784.
54. Lépine JP, Briley M The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 3–7
55. Lindeman S, Hämäläinen J, Isometsä E, Kaprio J, Poikolainen K, Heikkinen M, Aro H. The 12-month prevalence and risk factors for major depressive episode in Finland: representative sample of 5993 adults. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 178–184.
56. Mitchell, P. M. et al. (2015) 'The Relative Impacts of Disease on Health Status and Capability Wellbeing: A Multi-Country Study', *PLOS ONE*, 10(12), p. e0143590. doi: 10.1371/journal.pone.0143590.
57. Mrazek, D. A., Hornberger, J. C., Altar, C. A. and Degtiar, I. (2014). A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr. Serv* 65(8): 977-987.
58. Nemeroff, C. B. (2007). Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 68 Suppl 8: 17-25.
59. NICE (2010). Depression: the treatment and management of depression in adults (updated edition), British Psychological Society
60. NICE (2009). National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline 90. October 2009.
61. NICE 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence/full-guideline-pdf-4840934509>
62. OECD (2015) *Fit Mind, Fit Job: From Evidence to Practice in Mental Health and Work*. OECD Publishing. Available at: https://www.oecd-ilibrary.org/employment/fit-mind-fit-job_9789264228283-en
63. OECD (2018) *Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle*. OECD Publishing. Available at: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2018_health_glance_eur-2018-en
64. Olesen, J. et al. (2012) 'The economic cost of brain disorders in Europe', *European Journal of Neurology*, 19(1), pp. 155–162. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03590.
65. Oslin DW, Datto CJ, Kallan MJ, Katz IR, Edell WS, TenHave T. Association between medical comorbidity and treatment outcomes in late-life depression. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 823–828.
66. Parikh, R. M. and Lebowitz, B. D. (2004). Current perspectives in the management of treatment-resistant depression. *Dialogues. Clin Neurosci* 6(1): 53-60.
67. Paykel ES, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 5: 411–423.
68. Plana-Ripoll, O. et al. (2019) 'Exploring Comorbidity Within Mental Disorders Among a Danish National Population', *JAMA Psychiatry*, 76(3), pp. 259–270. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3658
69. Poland guideline (english summary). http://www.psychiatriapolska.pl/uploads/onlinefirst/ENGverGalecki_PsychiatrPolOnlineFirstNr158.pdf
70. Qaseem, A., Barry, M. J. and Kansagara, D. (2016). Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern. Med* 164(5): 350-359.
71. QIDS, D. (2009). Tackling partial response to depression treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 11(4): 155-162.
72. Rhebergen D, Beekman AT, de Graaf R, Nolen WA, Spijker J, Hoogendijk WJ, Penninx BW. Trajectories of recovery of social and physical functioning in major depression, dysthymic disorder and double depression: a 3-year follow-up. *J Affect Disord* 2010; 124: 148–156.
73. Ridding, M. C. and Rothwell, J. C. (2007). Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Reviews Neuroscience* 8(7): 559.
74. Rizvi, S. J., Grima, E., Tan, M., Rotzinger, S., Lin, P., et al. (2014). Treatment-resistant depression in primary care across Canada. *The Canadian Journal of Psychiatry* 59(7): 349-357.

75. Roca M, Armengol S, García-García M, Rodríguez-Bayón A, Ballesta I, Serrano MJ, Comas A, Gili M. Clinical differences between first and recurrent episodes in depressive patients. *Compr Psychiatry* 2011; 52: 26–32.
76. Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., et al. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163(11): 1905-1917.
77. Rush, A. J., Warden, D., Wisniewski, S. R., Fava, M., Trivedi, M. H., et al. (2009). STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS. Drugs* 23(8): 627-647.
78. Satyanarayana S, Enns MW, Cox BJ, Sareen J. Prevalence and correlates of chronic depression in the Canadian community health survey: mental health and well-being. *Can J Psychiatry* 2009; 54: 389–398.
79. Shelton, R. C., Osuntokun, O., Heinloth, A. N. and Corya, S. A. (2010). Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS. Drugs* 24(2): 131-161.
80. Slovakia guideline
81. Souery, D., Oswald, P., Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., et al. (2007). Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 68(7): 1062-1070.
82. Stein MB, Cox BJ, Afifi TO, Belik SL, Sareen J. Does co-morbid depressive illness magnify the impact of chronic physical illness? A population-based perspective. *Psychol Med* 2006; 36: 587–596.
83. Zhou, X., Qin, B., Whittington, C., Cohen, D., Liu, Y., et al. (2015). Comparative efficacy and tolerability of first-generation and newer-generation antidepressant medications for depressive disorders in children and adolescents: study protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 5(9): e007768.
84. Taylor, D. M., Barnes, T. R. and Young, A. H. (2018). *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*, John Wiley & Sons.
85. Thomas, L., Kessler, D., Campbell, J., Morrison, J., Peters, T. J., et al. (2013). Prevalence of treatment-resistant depression in primary care: cross-sectional data. *Br. J Gen. Pract* 63(617): e852-e858.
86. Tomonaga, Y., Haettenschwiler, J., Hatzinger, M., Holsboer-Trachsler, E., Rufer, M., et al. (2013). The economic burden of depression in Switzerland. *Pharmacoeconomics* 31(3): 237-250.
87. Udupa, K. and Chen, R. (2015). The mechanisms of action of deep brain stimulation and ideas for the future development. *Progress in neurobiology* 133: 27-49.
88. UK HR Leadership, Target Depression Campaign (2014) Depression in the workplace in Europe: a report featuring new insights from business leaders. Available at: <https://www.scie-socialcareonline.org.uk/depression-in-the-workplace-in-europe-a-report-featuring-new-insights-from-business-leaders/r/a11G0000004GaQsIAK>
89. WHO (2008) The global burden of disease: 2004 update. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/
90. WHO (2012) "Depression is a common illness and people suffering from depression need support and treatment." http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2012/mental_health_day_20121009/en/.
91. WHO (2014). Global Health Estimates 2014 Summary Tables: DALY by cause, age and sex, 2000-2012.
92. WHO (2016) Preventing depression in the WHO European Region. Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/publications/2016/preventing-depression-in-the-who-european-region-2016>
93. WHO (2017) "News Release 30 March 2017."
94. WHO (2017b) Addressing comorbidity between mental disorders and major noncommunicable diseases. Available at: <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/addressing-comorbidity-between-mental-disorders-and-major-noncommunicable-diseases-2017>
95. Wiles, N., Thomas, L., Abel, A., Barnes, M., Carroll, F., et al. (2014). Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: the CoBaIT randomised controlled trial. *Health Technol. Assess* 18(31): 1-viii.

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(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>	