

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Ravi ninasiseselt manustatava esketamiiniga, 1 manustamiskord
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1467
Kuupäev	26.04.2021

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses välja toodud teenuse osutamise näidustus on korrektne ning vastab nii Euroopa Ravimiameti (EMA) kui USA toidu- ja ravimiameti (FDA) näidustusele. Kuna depressiooni ja sealhulgas ravimresistentset depressiooni esineb üleilmselt, siis ei ole põhjust arvata, et Eesti olud kuidagi erinevad.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Depressiooni ja sealhulgas raviresistentse depressiooni iseloomustus on taotluses esitatud ajakohaselt, põhjalikult ja olulist hõlmavalt.

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

Taotluses esitatud kliinilisi uuringuid kirjeldavad artiklid on otsitud PubMed-ist ning on kajastatud kolme III faasi uuringu tulemusi. Taotluse vormistamise ajal leiti PubMed-ist 35 artiklit, mis kajastasid raviresistentse depressiooni ja esketamiiniga seonduvaid kliinilisi uuringuid. Käesolevalt (aprill 2021) on PubMed-ist leitavad 52 artiklit otsinguga „esketamine nasal spray“ ning 8 neist avaldatud 2020.a lõpus või 2021.a alguses.

Taotlus põhineb järgmistele uuringutele:

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

Uuringus osales 227 randomiseeritud patsienti.

Esmane tulemusnäitaja depressiooni raskusastme muutus hinnatuna MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) skaalal algtasemest 28.päevani. MADRS skaala on depressiooni raskusastme levinum mõõtevahend kliinilistes uuringutes. Uuringu tulemused on usaldusväärsed ja statistiliselt ($p=0,020$) olulised. Ravivastus oli kiire ja suurenes aja jooksul korduva annustamise järel. Kliiniline ravivastus ilmnis MADRS skoori paranemisega $\geq 50\%$ 2.ravipäevaks ($p=0,161$) ning säilis 28.päevani ($p=0,321$). Patsientide poolt raporteeritud SDS (Sheehan Disability Scale) ja PHQ (Patient Health Questionnaire) skooride muutused algtasemest kuni 28.päevani olid varasemal ajahetkel kliiniliselt olulised esketamiini ninapihusti +AD

rühmas võrreldes platseebo ninapihusti ja AD rühmas. Täpsed tulemused ja joonised on taotluses välja toodud.

2. SUSTAIN-1 (ESKETINTRD3003) – III faasi pikaajaline randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega aktiivse kontrolliga mitmekeskuseline uuring, mille eesmärk oli hinnata esketamiini ninapihusti ja uue suukaudse AD efektiivsust võrreldes uue suukaudse AD ja platseebo ninapihusti depressiooni sümptomite taandumise edasilükkamisel praegu remissioonil olevatel raviresistentse depressiooniga patsientidel, aga samuti esketamiini ninapihusti ja suukaudse AD ohutust, talutavust ja tõhusust võrreldes suukaudse AD ja platseebo ninapihustiga.

Uuringus osales 705 kinnitatud raviresistentse depressiooni diagnoosiga täiskasvanut, neist 268 eelnevatest uuringutest üle tulnud patsiendid (150 TRANSFORM-1 ja 118 TRANSFORM-2), kes näitasid ravivastust induktsioonifaasi lõpus (MADRS üldskoori vähenemine $\geq 50\%$).

Tegemist efektiivsusuuringuga, esmane tulemusnäitaja aeg tagasilanguseni remissioonis olevatel patsientidel mõõdetuna MADRS üldskoori ja hospitaliseerimise muutusega. Uuringu tulemused on usaldusväärsed. Stabiilses remissioonis (MADRS üldskoor ≤ 12) patsientidel, kes jätkasid ravi esketamiini ninapihusti+suukaudse AD-ga, oli aeg depressioon tagasilanguseni statistiliselt oluliselt pikem ($p=0,003$, NNT 6) kui patsientidel, kes alustasid ravi uue AD-ga + platseebo ninapihustiga. Teisele tulemusnäitajana ilmnes, et aeg depressiooni tagasilanguseni stabiilse ravivastusega patsientide seas, kes jätkasid ravi esketamiini ninapihusti + suukaudse AD esines statistiliselt oluliselt pikem aeg ($p<0,001$, NNT 4) depressiooni sümptomite tagasilanguseni võrreldes patsientidega uu alustatud suukaudse AD +platseebo ninapihusti rühmas.

Esketamiini ninapihusti ja AD-ravi rühmas vähenes tagasilanguse risk 51% (HR 0,49; 95% CI 0.29-0.84) patsientidel, kes saavutasid remissiooni, ning tagasilanguse risk vähenes 70% (HR 0.30; 95% CI 0.16-0.55) patsientidel, kes saavutasid stabiilse ravivastuse, võrreldes AD-ravi ja platseebo ninapihusti grupiga. Täpsed tulemused ja joonised on taotluses korrektselt välja toodud.

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

Uuringus osales 802 patsienti. Tegemist pikaajalise ohutusuuringuga, mille esmased tulemusnäitajad olid kognitiivse funktsiooni muutus mõõdetuna HVLT-R (Hopkins Verbal Learning Test-Revised) ja elektroonilise kognitiivse funktsiooni hindamise (Cogstate) abil, kusepõie valu/interstitsiaalse tsüstiidi sümptomite muutus BPIC-SS (Bladder Pain/ Interstitial Cystitis Symptom Score) skoori järgi ning võõrutusnähtude esinemissageduse muutus mõõdetuna PWC-20-ga (Physician Withdrawal Checklist). Uuringu tulemused on usaldusväärsed, kuid tulemusi limiteerivad paralleelne suukaudse AD tarvitamine ning avatud uuringu disain. Uuringu tulemusena ilmnes, et kõrvaltoimete profiil ei erine lühiaegsete uuringute kõrvaltoimete profiilist, enamus kõrvaltoimeid olid kerged või mööduvad ning ravi katkestamise määr oli madal. Teisest tulemusnäitajast on uuringus hulk näitajaid, millest olulisemad on taotluses põhjalikult ja korrektselt välja toodud.

Lisan olemasolevatele taotluses toodud uuringutele:

TRANSFORM-3 – III faasi topelt-pime, randomiseeritud uuring, efektiivsuse ja ohutuse uuring raviresistentse depressiooniga ≥ 65 aastastel, hinnati intranasaalse esketamiini ja suukaudse antidepressandi võrdluses platseebo ninapihusti ja suukaudse antidepressandiga. Esmase tulemusnäitaja depressiooni raskusastme muutus hinnatuna MADRS skaalal algtasemest 28.päevani. Uuringus osales 138 patsienti. Esmase tulemusnäitaja vahe oli statistiliselt ebaoluline ($p=0,059$), kuid vanuserühmas 65-74 oluline ($p=0,017$). Post-hoc analüüs näitas, et esketamiini efektiivsus oli kõrgem kui depressioon oli alanud alla 55-aastasena ($p=0,006$). (4)

ASPIRE II – III faasi topelt-pime, randomiseeritud uuring, eesmärk hinnata ägedate suitsiidmõtete ja -plaaniga 18-64 aastaste depressioonipatsientide ravitulemusi intranasaalse esketamiiniga (84 mg) või intranasaalse platseeboga võrreldes standardraviga (statsionaarne ravi koos uue alustatud antidepressandi või varasema ravi doosi korrigeerimisega). Esmase tulemusnäitaja oli depressiooni raskusastme muutus hinnatuna MADRS skaalal algtasemest 24 tunni möödumisel esimesest doosist. Uuringus osales 230 patsienti. Esmase tulemusnäitaja muutus oli statistiliselt ($p=0,006$) ja kliiniliselt oluline. (8)

Metaanalüüsis võrreldi raviresistentne depressiooni patsientidel antidepressantravi augmenteerimist II põlvkonna antipsühhootikumide ja intranasaalse esketamiiniga. Kaasatud oli 22 topelt-pimedat randomiseeritud ja platseebo kontrollitud II põlvkonna antipsühhootikumi ja 3 intranasaalse esketamiini uuringut. Hinnati keskmist MADRS skoori muutust. Intranasaalse esketamiini efekt oli peaaegu kaks korda kõrgem võrreldes II põlvkonna antipsühhootikumide augmentatsiooniga. (9)

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on kõikide uuringute kohta esitatud asjakohased andmed kõrvaltoimete olemuse, sageduse, ajas muutumise kohta.

Esketamiinist tingitud kõrvaltoimed ei vaja reeglina spetsiifilist ravi, kuna on mööduva loomuga. Kui patsiendi vererõhuväärtused on väga kõrged ning jäävad kõrgeks pikemaks ajaks, siis tuleb manustada antihüpertensiivset ravi vastavalt arstlikule otsusele. Dissotsiatsioon ei vaja sekkumist, välja arvatud üksikud juhud, kui ilmneb väljendunud agitatsioon ja ärevus. Neil juhtudel on näidustatud lühitoimeliste bensodiasepiinide manustamine (lorasepaam, midasolaam). (10)

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Ei kohaldata.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Raviresistentse depressiooni ravivõimalused on seni piiratud. Taotluses on korrektselt välja toodud ainus tõenduspõhine raviviis (on kättesaadav ka Eestis) – elekterkonvulsioonravi (EKR), mille kasutamine eeldab anesteesiavõimekust ning -vahendeid. EKR on Eestis raske depressiooni ja raviresistentse depressiooni puhul üsna laialdaselt kasutusel, kuid limitatsiooniks on patsientide juurdepääs teenusele – EKR-i teostatakse valdavalt statsionaarsete raviüksuste juures, ambulatoorse ravina kättesaadavus ebaühtlane.

Lisaks EKR-ile kasutatakse maailmas ka korduvat transkraniaalset magnetstimulatsiooni (rTMS), uitnärvi stimulatsiooni (VNS) ja aju süvastimulatsiooni (DBS), kuid nende tõenduspõhisus TRD ravis on vähene. Ükski neist ei ole Eestis HK teenuste loetelus.

Raviresistentse depressiooni ravis kasutatakse erinevaid antidepressantravi augmenteerimise strateegiaid – nt tümostabilisaatorite, II põlvkonna antipsühhootikumidega, kuid tulemused jäävad sageli ebapiisavaks (10).

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

Taotluses on välja toodud erinevate riikide selleks ajahetkeks olemas olnud depressiooni ravi- ja käsitlusjuhendid, milles on eraldi välja toodud ka raviresistentse depressiooni ravisoovitused. Taotluses väljatoodud ravijuhistest arvestatavamad on Soome depressiooni ravijuhis koos raviresistentse depressiooni peatükiga: intranasaalne esketamiin on Soomes kättesaadav 2020.a jaanuarist ja see on soovitatav ravi raviresistentse depressiooni puhul. Intranasaalselt manustatava esketamiiniga seotud uuringuid on Soome eksperdid hinnanud kvaliteetseteks, tõendusastmele B ning rakendatavust Soome tervishoius peetakse heaks (23). Rootsi depressiooni ravijuhisesse on intranasaalne esketamiin lisatud oktoobris 2020 raske depressiooni raviks pärast nelja eelnevat ravi (sh 2 erinevast klassist AD) sarnaste põhjendustega (24).

Spetsiifilisi raviresistentse depressiooni jaoks loodud ravijuhiseid maailmas olemas ei ole, küll aga on erinevaid praktilisi soovitusi. Novembris 2020 on publitseeritud 6 Euroopa eksperdi praktilised soovituselised raviresistentse depressiooni raviks intranasaalse esketamiiniga (10).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses väljatoodud otsuseprotsess ja tegevused esketamiini ninapihusti manustamiseks raviresistentse depressiooni ravis on asjakohased ning vastavad rahvusvahelistele soovitustele ja patsiendihutusele.

Esmase ravi määramise korral võib teenusele kuluv summaarne aeg olla pikem (2-2,5 tundi), kuna esmane hindamine enne ravi on ajamahukam kui korduvate manustamiskordade puhul. Korduva ravi manustamise summaarne aeg hinnanguliselt 1,5 tundi.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Kliinilises praktikas ei ole intranasaalse esketamiini raviteenust Eestis osutatud.

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

Taotluses välja toodud prognoosid patsientide arvu kohta on realistlikud, kuid tuleb rõhutada, et Eestis puuduvad andmed raviresistentse depressiooni levimuse kohta ning ka diagnooside statistika alusel järeldusi teha ei saa, kuna RHK-10-s puudub võimalus diagnoosida raviresistentset depressiooni. Hinnangut levimuse osas saab anda mujal maailmas läbiviidud uuringute alusel. Orienteeruvalt võib Eestis olla ~12000 raviresistentse depressiooni määratlusele vastavat isikut. Arvestades asjaolu, et ravilõhe psüühikahäirete puhul on suur (depressiooni puhul hinnatakse vähemalt 50%), siis ravile jõuab neist oluliselt vähem. Raviresistentse depressiooni põhjustest omakorda olulise osa (12, 13) moodustab nõ pseudo-resistentsus, mis hõlmab endas halba ravisoostumust (40%), ebapiisavat AD-ravi (20%), kõrvaltoimete esinemist (20-30%) ja vale diagnoosi (10-15%). HK andmetel on 2019.a Eestis tehtud EKR protseduuri 2625 korda 625 ravijuhu raames ning 2020.a 2513 protseduuri 590 ravijuhu raames. Hinnanguliselt (tuginedes Tartu ja Pärnu

psühhiaatrikliiniku aastaaruannetele) pooled EKR-i teenust sisaldavad ravijuhud on seotud meeoleoluhäiretega. Kuna EKR on ainus olemasolev alternatiivne ravimeetod, siis on eeldada, et Eesti tingimustes esketamiini manustamisele on eelnenud või uute juhtude puhul eelneb vastunäidustuste puudumisel antud ravimeetodi kasutamine. Viimastel aastatel on Eestis kasutatud raviresistentse depressiooni ravis ka (es)ketamiini intravenoosselt, täpsed arvilised andmed ei ole leitavad, kuid hinnanguliselt kuni 100 patsienti aastas. Ka nende patsientide puhul on EKR reeglina ära proovitud ning hinnatud väheefektiivseks või mitesobivaks vastunäidustuste tõttu.

Seega võib taotluses esitatud prognoosi raviteenust vajavate isikute (~300-400 aastas) kohta pidada realistlikuks.

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

Taotluses välja toodud tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletavale teenusele on üldiselt adekvaatsed.

Üksikud täiendused lisan (kursiivis):

<p>12.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule</p>	<p>Psühhiaatri (kaug)vastuvõtt aktiivravi perioodis minimaalselt 2 korda: ravikuuri alustamisel ja lõpetamisel.</p> <p>Vajadusel lisandub psühhiaatri (kaug)vastuvõtt aktiivravi perioodis teadmata arv kordi, vastavalt patsiendi seisundile ja vajadusele. Koodid 3032, 3203</p> <p><i>Sõltuvalt töökorraldusest ja olemasolevast personalist (nt vaimse tervise õe olemasolu) on eeldada, et kasutatakse ka koodi 3031 (psühhiaatri ja õe vastuvõtt aktiivravi perioodis), 3015 (vaimse tervise õe vastuvõtt ning 3035 (õe iseseisev vastuvõtt), 7627 (raviplaani koostamine või muutmine ravimeeskonna poolt (meeskonnas kaks liiget))</i></p> <p>Kui esketamiini ravi ja psühhiaatri/vaimse tervise õe vastuvõttu osutatakse sama tervishoiuteenuse osutaja poolt, võivad nimetatud teenused kajastuda samal raviarvel.</p>
<p>12.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.</p>	<p>Psühhiaatri (kaug)vastuvõtt aktiivravi perioodis minimaalselt 2 korda: ravikuuri alustamisel ja lõpetamisel.</p> <p>Vajadusel lisandub psühhiaatri (kaug)vastuvõtt aktiivravi perioodis teadmata arv kordi, vastavalt patsiendi seisundile ja vajadusele. Koodid 3032, 3203</p> <p><i>Sõltuvalt töökorraldusest ja olemasolevast personalist (nt vaimse tervise õe olemasolu) on eeldada, et kasutatakse ka koodi 3031 (psühhiaatri ja õe vastuvõtt aktiivravi perioodis), 3015 (vaimse tervise õe vastuvõtt ning 3035 (õe iseseisev vastuvõtt), 7627 (raviplaani koostamine või muutmine ravimeeskonna poolt (meeskonnas kaks liiget)).</i></p> <p><i>Esketamiini ravi käigus ilmnevad väljendunud kõrvaltoimete raviks võib vajalik olla</i></p>

	<i>antihüpertensiivsete ravimite manustamine ja lühitoimeliste bensodiasepiinide (lorasepaam, midasolaam) manustamine kas intravenoosselt, intramuskulaarselt või suukaudselt.</i> <i>Meditasiiniseadmetest on vajalik vererõhuaparaadi olemasolu.</i>
12.6 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	7609 (elekterkrampravi seanss) + 2202 (anesteesia kestus 0,5 kuni alla 1); haiglaravi korral lisaks voodipäeva koodid (2065; 2058); ambulatoorse teenusena osutatult 3032, 3031.

12 Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Taotluses välja toodud seisukoht, et omaosaluse valmisolek puudub, on loogiline ja adekvaatne järeldus. Arvestades asjaolu, et raviresistentse depressiooniga patsiendid on enamuses alanenud töövõimega ning ei suuda haiguse sümptomite tõttu avatud tööturul konkureerida, seega puudub neil ka sissetulek, mis võimaldaks omaosalust tasuda. Teenuse osutamise taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste, odavamate meetoditega, sest ainus alternatiivne meetod on EKR, mille rakendamisel on omad limitatsioonid. Taotletav teenus on suunatud haiguse ravimisele ning seeläbi funktsionaalse toimetuleku parandamisele.

13 Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Arvestades prognoositavat patsientide arvu ning asjaolu, et ninasise esketamiini manustamine toimub tervishoiutöötaja otsese järelevalve all, on väärkasutamise tõenäosus minimaalne. Tervishoiutöötaja poolset vead ravi määramisel ei ole kunagi välistatavad, kuid kuna tegemist on üsna spetsiifilise haiguspildiga ja anamneesiga patsientidega ning ravi korraldus on ajaliselt koormav nii patsiendile kui tervishoiuteenuse osutajale, siis tõenäosus ravi liigtarvitamiseks on väike.

14 Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

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

15 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Soovitan teenusega seotud rakendustingimuste lisamist:

1. Raviresistentne depressioon (RHK 10 koodid F32.1-F32.2; F33.1-F33.2)
2. Vähemalt 2 piisava pikkusega (8-nädalat) ja kahe erineva toimemehhanismiga antidepressantide adekvaatses antidepressiivses annuses ei ole andnud ravivastust
3. EKR-i ravivõimalusena on kaalutud ja kasutatud ning see ei ole andnud ravivastust või ei ole EKR-i kõrvaltoimete ja vastunäidustuste (mh patsiendi kateegooriline keeldumine) tõttu võimalik kasutada.

16 Kokkuvõte

Intranasaalne esketamiin, mida manustatakse lisaks antidepressandile, on depressiooni tõhus ja kiire ravi. Kõigis uuringutes on esketamiini kasutatud lisaravina antidepressantravi kõrval ning üheski uuringus ei ole seda kasutatud monoterapiaplane. Ravivormi on uuritud peamiselt

kahes erinevas patsientide rühmas (ravimiresistentne depressioon ja raskelt suitsiidsed depressiooniga patsiendid). Tänapäevaks on uuringute põhjal hea tõendusmaterjal raviresistentse depressiooni ravimise ning ravimvormi ametlikud soovitused seda ka peegeldavad. Depressiooni ja ägeda suitsidaalsuse koosinemise puhuseid uuringuid jätkuvalt tehakse ning esimesed tulemused viitavad võimalusele, et intranasaalse esketamiini näidustused võiksid lähiajal laieneda (8). Nasaalse esketamiinravi usaldusväärsust suurendab infundeeritud (es)ketamiini kiire ja hea efektiivsus samadel näidustustel. Intranasaalse esketamiini peamine eelis on manustamise lihtsus võrreldes infusiooniga.

Käesolevalt on soovitatav rakendada intranasaalse esketamiini ravi raviresistentse depressiooniga patsientidel, kel on senine ravi vähemalt 2 erineva toimemehhanismiga antidepressandiga piisava aja ja doosi kasutamisel ebaõnnestunud ning elekterkrampravi pole olnud efektiivne või seda pole patsiendist tingitud põhjustel võimalik teostada.

17 Kasutatud kirjandus

1. Daly EJ 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 EJ et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry* <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2735111>
3. Fedgchin M et al. 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 R et al. 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.2018.180708
6. Popova V et al. 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 E et al. 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/>
8. Ionescu DF et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II), *International Journal of*

Neuropsychopharmacology, Volume 24, Issue 1, January 2021, Pages 22–31, <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068>

9. Dold M et al. Treatment Response of Add-On Esketamine Nasal Spray in Resistant Major Depression in Relation to Add-On Second-Generation Antipsychotic Treatment, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Volume 23, Issue 7, July 2020, Pages 440–445, <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa034>
10. Kasper S et al. Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: Basic science, evidence-based knowledge and expert guidance, *The World Journal of Biological Psychiatry*, DOI: 10.1080/15622975.2020.1836399
11. Kasper S et al. Editorial for Treatment-Resistant Depression (TRD), *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Volume 22, Issue 2, February 2019, Pages 83–84, <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz006>
12. Demyttenaere K et al. The Impact of (the Concept of) Treatment-Resistant Depression: An Opinion Review, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Volume 22, Issue 2, February 2019, Pages 85–92, <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy052>
13. Millet, E et al. Treatment-resistant depression: From pseudo-resistance to full resistance. *European Psychiatry*, 26(S2), 638-638. doi:10.1016/S0924-9338(11)72344-6
14. Salahudeen MS et al. Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. January 2020. doi:10.1177/2042098620937899
15. Hudgens S et al. Meaningful Change in Depression Symptoms Assessed with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) Among Patients with Treatment Resistant Depression in Two, Randomized, Double-blind, Active-controlled Trials of Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant, *Journal of Affective Disorders*, Volume 281,2021, Pages 767-775, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.066>
16. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211243lbl.pdf
17. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato>
18. <https://www.uptodate.com/contents/ketamine-and-esketamine-for-treating-unipolar-depression-in-adults-administration-efficacy-and-adverse-effects>
19. Al-Harbi, K. S. (2012a). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient. Prefer. Adherence* 6: 369-388.
20. Al-Harbi, K. S. (2012b). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient preference and adherence* 6: 369.
21. APA (2010). American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder.
22. <http://www.psihijatrija.hr/site/wp-content/uploads/2020/03/SMJERNICE-DEPRESIJA-2020-sizmjenama.pdf>
23. Soome ravisoovitused: Intranasaalinen esketamiini lääkeresistentissä depressiossa, <https://www.kaypahoito.fi/nak09358>
24. https://www.tlv.se/download/18.1ee533eb171f50617c169b30/1589444018795/bes200513_spravato.pdf

25. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/esketamine-spravato-full-smc2258/>
26. 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>
27. Jaffe DH et al. The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: across-sectional study. *BMC Psychiatry* (2019) 19:247 <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2222-4>