

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Ravi ninasiseselt manustatava esketamiiniga, 1 manustamiskord
<b>Taotluse number</b>	1486
<b>Kuupäev</b>	02. mai 2022

### 1. Lühikokkuvõte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Psühhiaatrite Selts taotleb olemasoleva teenuse 288R „Ravi ninasiseselt manustatava esketamiiniga, 1 manustamiskord“ rakendustingimuste laiendamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus mõõduka kuni raske depressiooni episoodiga täiskasvanutel lühiajalise akuutravina selliste depressiooni sümptomite kiireks vähendamiseks, mida psühhiaatri otsuse alusel hinnatakse erakorraliseks psühhiaatriliseks seisundiks (RHK-koodid: F32.1-F32.2; F33.1-F33.2).

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

Euroopa vaimsete häirete epidemioloogia uuringus hinnati, et MDD levimus elu jooksul on keskmiselt 12,8%. Hinnanguliselt esineb Euroopas MDD 7,6% täiskasvanutest ja neist omakorda 10,3% on suitsiidimõtete või -käitumisega. Eestis on depressiooni levimus 5,6% ning vältimatut psühhiaatrilist abi vajavate patsientide osakaal on aastatel 2009-2019 kõikunud vahemikus 0,76-1,14% kõigist MDD patsientidest.

Vältimatu psühhiaatrilise abi vajaduse põhjuseks ongi üldjuhul depressioon koos enesetapumõtetega. Lisaks tavapärasest tugevamatele MDD sümptomitele esinevad neil ka kõrge riskiga sümptomid nagu mõtted surmasoovist, enesevigastamine, enesetapu kavatsuse väljendamine ja enesetapuplaani tegemine. Suitsiidiriski määravaks teguriks nende patsientide puhul on depressiooniepisoodides veedetud aja pikkus.

Suitsiidiriskiga MDD-d käsitletakse Euroopa Psühhiaatrite Assotsiatsiooni, Bioloogilise Psühhiaatria Seltside Maailma Föderatsiooni, Saksamaa Psühhiaatrite Assotsiatsiooni ning Suurbritannia Psühhofarmakoloogia Assotsiatsiooni ravijuhistes.

Hospitaliseerimise ning psühholoogiliste ja käitumuslike ravimeetodite kõrvale soovitatakse sobitada antidepressante (eelistatult SSRI, võttes arvesse varasemat toimivust, talutavust ja ohutust üleannustamisel) ja kombineerida neid vajadusel liitiumi, bensodiasepiinide ning psühhoootilisuse esinemisel ka antipsühhootikumidega. Suukaudsetel antidepressantidel kulub eeldatava efektiivsuse saavutamiseks vähemalt 4 nädalat ja saavutatud remissioonimäär on enesetapumõtete/-käitumisega MDD-ga patsientidel madalam, kui ilma enesetapumõteteta patsientide puhul. Rahustid ja hospitaliseerimine mõjuvad ajutiselt ega ravi MDD sümptomeid. Ainsaks seni heakskiidetud ja kiiret toimet omavaks sekkumiseks spetsiaalselt enesetapumõtete/-käitumisega MDD-ga patsientidele on elektrokonvulsioon ehk elekterkrampravi, mis ei pruugi kõigil patsientidel olla kasutatav.

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

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

## 1.2. Taotletav teenus

Ravi ninasiselt manustatava esketamiiniga, 1 manustamiskord mõõduka kuni raske depressiooni episoodiga täiskasvanutel lühiajalise akuutravina selliste depressiooni sümptomite kiireks vähendamiseks, mida psühhiaatri otsuse alusel hinnatakse erakorraliseks psühhiaatriliseks seisundiks.

Teenuse osutamiseks peab tervishoiuasutuses olema:

- 1) sobilik privaatne ruum või eraldatud ruumi osa ravimi manustamise eelseks patsiendi läbivaatuseks, ravimi manustamiseks ja patsiendi jälgimiseks peale ravimi manustamist, kokku kuni kaks tundi;
- 2) vererõhu mõõtmisseade annustamiskohas;
- 3) kliiniliselt oluliste või ebastabiilsete kardiovaskulaarsete või hingamisteede haigustega patsientide ravimisel peavad olema kättesaadavad elustamisvahendid ja kardiopulmonaalse elustamise alase väljaõppe saanud tervishoiutöötajad;
- 4) tervishoiutöötaja, kes juhendab ravimi manustamist ning hindab ja jälgib patsiendi seisundit enne ja peale ravimi manustamist, kokku keskmiselt kuni 2 tundi;
- 5) ruum ravimi nõuetekohaseks hoiustamiseks.

### *Hindamine enne ravi*

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

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

### *Esketamiini ninasisene manustamine*

Esketamiin on ainult nasaalseks manustamiseks. Ninapihusti on ühekordselt kasutatav seade, millega saab manustada kahe pihustusena kokku 28 mg esketamiini (üks pihustus ühe ninasõõrme kohta). Ravimi kadude vältimiseks ei tohi pihusti pakendit enne kasutamist eelnevalt pumbata. Seade on mõeldud patsiendi poolt endale manustamiseks tervishoiutöötaja järelevalve all,

kasutades kas 1 pihusti (28 mg annuse saamiseks), 2 pihustit (56 mg annuse saamiseks) või 3 pihustit (84 mg annuse saamiseks), pidades iga seadme kasutamise järel 5-minutilise puhkepausi.

Esketamiini annustamine toimub ninapihustite arvu suurendamise teel.

1 pihusti = 28 mg

2 pihustit = 56mg

3 pihustit = 84mg

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

*1. kuni 4. nädal:*

1. päeva algannus: 56 mg

Edasised annused: 56 mg või 84 mg kaks korda nädalas

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

*Jälgimine pärast manustamist*

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

*Teenuse osutamise dokumenteerimine teenuseosutaja poolt.*

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

Tervishoiuteenust saavad osutada nii statsionaarselt, päevaravis kui ambulatoorselt kõik tervishoiuteenust osutavad asutused, kellel on teenuse osutamiseks sobilikud tingimused ja valmisolek teenust osutada (sh psühhiaatria, perearst, üldarst). Otsuse raviks ninasiseselt manustatava esketamiiniga teeb psühhiaater, määrab annuse ja manustamise sageduse, korrigeerib ravikuuri jooksul vajadusel raviannust ja sagedust ning teeb otsuse ravikuuri lõpetamiseks.

### 1.3. Alternatiiv

Taotletava teenuse ainsaks tõenduspõhiseks alternatiivseks raviviisiks lugeda elekterkrampravi, sh anesteesia (EKR). Tõenduspõhised võrdlusuuringud EKR-ga taotletud näidustuse kontekstis puuduvad ning kuluefektiivsuse uuringut ei ole esitatud.

**Esketamiini efektiivsust ja ohutust** on hinnatud randomiseeritud, topeltpimedates, platseebokontrollitud, mitmekeskuselistes ja identsetes III faasi kliinilistes uuringutes ASPIRE I ja ASPIRE II. Uuringute eesmärgiks oli hinnata 84 mg esketamiini ninasprei efektiivsust ja ohutust lisaks standardravile versus platseebo+standardravi depressiooniga (MDD) täiskasvanud patsientidel, kellel on otsene enesetapurisk.

ASPIRE I – hõlmas 226 randomiseeritud patsienti (114 patsienti esketamiini+standardravi ja 112 patsienti platseebo+standardravi grupis). Patsientidele teostati akuutravi 4 nädalat, jälgimisega kuni 90. päevani. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli depressiooni raskusastme muutus hinnatuna

MADRS skaalal algtasemest 24 tunni möödumisel esimesest doosist. Mõlemas grupis MADRS skoor langes, kuid oluliselt suurem paranemine oli esketamiini rühmas ( $P=0.006$ ). Peamine sekundaarne tulemusnäitaja oli CGI-SS-r skoori muutus algväärtusest 24 tunnini peale esimest annust, mõlema ravigrupi patsiendid kogesid paranemist suitsidaalsuse raskusastmes, ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust ( $P=0,107$ ). Hinnanguline erinevus (95% CI) ravirühmade vahel 24 tundi pärast esimest esketamiini annust CGI-SS-r skooris oli  $-0,40$  ( $-0,84$  kuni  $0,04$ ) patsientidel, kellel on varem esinenud enesetapukatseid ja  $-0,60$  ( $-1,14$  kuni  $-0,06$ ) raskema depressiooni sümptomitega patsientidel.

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

Kõrvaltoimetest on uuringute käigus topeltpimedas faasis enim kogetud pearinglust, segasust, iiveldust, oksendamist, kõrgenenud vererõhku, maitsetundlikkuse häireid, unisust, peavalu, paresteesiat, hilisemas jälgimisfaasis hirmutunnet, depressiooni, unetust, peavalu, suitsiidimõtteid, kõhulahtisust.

Tõsistest kõrvaltoimetest on teatatud suitsiidimõtetega depressioonist, suitsiidikatses, depressioonist, suitsiidimõtetest, diabeetilisest ketoatsidoosist, agressioonist ja rabdomüolüüsist. Kõik depressiooni ja enesetappudega seotud kõrvaltoimed topeltpimedas ravifaasis hinnati esketamiiniga mitte seotuks.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Spravato ninasprei 28mg N1 hulgimüügihind km-ga on [redacted] eurot ning Spravato ninasprei 28mg N2 hulgimüügihind km-ga [redacted] eurot. Teenuse kulu on 2-3 annust manustamiskorra kohta; teenuse 288R hind 534,89 eurot on arvestatud [redacted].

Erialaspetsialistidelt kohtumisel saadud informatsiooni kohaselt ei pruugi tegelik elu vähese patsientide arvu juures peegeldada uuringu tingimusi ehk ravimit võib raviastutusel kuluda rohkem, kui teenuse tingimused võimaldavad. Tulenevalt eeltoodust võib olla mõistlik teenuse 288R maksumus nii olemasoleva kui ka juurde taotletava näidustuse jaoks ümber arvutada Spravato 28mg N1 hinnale [redacted] eurot hulgimüügihinnas km-ga, mida siis kodeeritakse vastavalt patsiendi tegelikule ravivajadusele, kaks või kolm korda. Arvestades, et ühel manustamiskorral võib kuluda maksimaalselt kolm annust, võib ühe suitsiidiriskiga MDD patsiendi ühe ravikorra maksumus

haigekassale olla kuni [REDACTED] eurot. Mõlemas taotluse aluseks olnud uuringus on viidatud annuse vähendamise võimalusele 84 mg-lt 56 mg-le ravimi halva talutavuse korral, ASPIRE I uuringu andmetel vähendati annust 18,6%-l patsientidest ning ASPIRE II uuringus 11,4%-l patsientidest ehk keskmiselt vähendati annust 56 mg-le 15%-l patsientidest.

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

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**Inglismaa** (NICE)<sup>2</sup> hindab praegu esketamiini kliinilist ja kuluefektiivsust koos müügiloa andmise protseduuriga suitsiidiriskiga täiskasvanutel.

**Rootsi** (TLV)<sup>3</sup>: positiivne soovitus esketamiini kasutamiseks erijuhtudel ja pärast hoolikat kaalumist lühiajalise ravina koos suukaudse antidepressandiga raske depressiooni korral, kui esineb psühhiaatriline hädaolukord ja kui muud ravi sellistes olukordades ei peeta sobivaks.

#### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja esindaja ei ole esitanud haigekassale kuluefektiivsuse analüüsi suitsiidiriskiga MDD-ga patsientidel.

Kuluefektiivsuse analüüsi esitamata jätmist on põhjendatud ebatäpse hinnanguga suitsiidiriskiga MDD-ga patsientide ravis järgmiselt:

- Kasulikkusnäitajate ja QALY-de rakendamine on ägedate haigusseisundite puhul piiratud;
- EQ-5D on üldine ega ole tundlik HRQoL muutuste suhtes suitsiidiriskiga MDD patsientidel;
- QALY mõõdik soosib elupäästvaid ravimeetodeid.

Tänaseks on teada esketamiini kuluefektiivsuse analüüsi andmed EKR suhtes raviresistentse MDD-ga täiskasvanutel. Kuluefektiivsust väljendati QALY-des ja analüüsiti Markovi mudelis, lähtuvalt sotsiaalsest ja eluea perspektiivist. Analüüsi tulemusena leiti, et EKR on kuluefektiivsem esketamiiniga võrreldes raviresistentse MDD ravis<sup>1</sup>. Saadud tulemused lubavad oletada EKR eelist kuluefektiivsuses ka suitsidaalse MDD ravi kontekstis.

### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

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

Taotleja poolt esitatud andmetel on Eestis esimese hüvitamise aasta seisuga 100 patsienti ja 4. aastal 300 patsienti, kes võiksid kvalifitseeruda esketamiin-ravile taotletud tingimustel. Arvestame kõigi patsientide ravivajaduseks 84mg esimesel korral ning sealt edasi, olenevalt taluvusest 7 ravikorda 84mg (85% patsientidest) või 56mg (15% patsientidest). 100 patsiendi ravi esketamiiniga maksaks ravikindlustusele aastas kokku [REDACTED] eurot, 300 patsiendi ravi [REDACTED] eurot. Lisakulu manustamise juhendamise ja sellele järgnevast jälgimisest pole arvestatud, kuna see võib toimuda ka esmatasandi tervishoiuteenuse koosseisus. Juhul, kui antud teenust osutab psühhiaater, lisandub igale teenuse osutamise korrale psühhiaatri vastuvõtt aktiivravi perioodis, kood 3203, hind 36,43 eurot, kui vaimse tervise õde, siis lisandub tema vastuvõtt, kood 3015, hind 24,80 eurot. Kui lisandub psühhiaatri ja õe vastuvõtt aktiivravi perioodis, kood 3031, siis see maksab 49,36 eurot. Õe vastuvõtu korral lisandub kood 3035, hind 13,96 eurot.

*EKR ravikulud:* elekterkrampravi seanss, kood 7609, hind 54,31 eurot, anesteesia, kestus 0,5h kuni alla 1h, kood 2202, hind 120,17 eurot, recovery (ärkamisruum, üks tund), kood 2112, hind 27,27 eurot, tervishoiuteenused päevaravis, kood 3075, hind 57,89 eurot. Ühe EKR raviseansi maksumus haigekassale 259,64 eurot. Arvestades ühe patsiendi EKR ravivajaduseks 4-nädalasel perioodil 1 ravikord, siis on 100 patsiendi ravikulu EKR-ga kuni 25 964 eurot ning 300 patsiendil 77 892 eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane.

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

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse rakendustingimuste kehtestamisel võib lähtuda esketamiini näidustustest ning erialaekspertide soovist:

koos SSRI-ga mõõduka kuni raske depressiooni episoodi lühiajalise akuutravina selliste depressiooni sümptomite kiireks vähendamiseks, mida psühhiaatri otsuse alusel hinnatakse erakorraliseks psühhiaatriliseks seisundiks (RHK-koodid: F32.1-F32.2; F33.1-F33.2). Otsuse ravi määramiseks teeb psühhiaater, patsienti tuleb juhendada ja jälgida ravimi manustamise ajal ning pärast seda. Juhendamist ja jälgimist võib läbi viia nii eri-, pere- kui ka üldarst. Sarnaselt raviresistentse MDD-ga seotud rakendustingimustele tuleks kaaluda ka siin EKR ebaefektiivsuse või sobimatuse eeltingimuse seadmise vajadust.

## 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	<b>Ravi ninasiseselt manustatava esketamiiniga, manustamiskord</b>	288R, olemasoleva teenuse rakendustingimuste täiendamine
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Psühhiaatrite Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	jah	EKR
<b>Kulutõhusus</b>	Teadmata, tõenäoliselt ebasoodne alternatiiviga võrreldes	
<b>Omaosalus</b>	ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis: 100-300	1.-4. hüvitamise aastal
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 800-2400	1.-4. hüvitamise aastal
<b>Teenuse piirhind</b>	534,89 eurot eurot	Võiks olla ühe annuse hind [redacted] eurot
<b>Kohaldamise tingimused</b>	jah	koos SSRI-ga mõõduka kuni raske depressiooni

		episoodi lühiajalise akuutravina selliste depressiooni sümptomite kiireks vähendamiseks, mida psühhiaatri otsuse alusel hinnatakse erakorraliseks psühhiaatriliseks seisundiks (RHK-koodid: F32.1-F32.2; F33.1-F33.2). Kaaluda EKR ebaefektiivsuse või sobimatuse eeltingimuse seadmist.
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	███ eurot	1.-4. hüvitamise aastal
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	<p>Teenus on suunatud suitsiidiriskiga depressiooniga patsientidele:</p> <p><i>Esketamiin, manustatuna koos suukaudse antidepressantraviga, on näidustatud mõõduka kuni raske depressiooni episoodiga täiskasvanutel lühiajalise akuutravina selliste depressiooni sümptomite kiireks vähendamiseks, mida arstliku otsuse alusel peetakse erakorraliseks psühhiaatriliseks seisundiks.</i></p> <p><i>Esketamiini kõrvaltoimed on üldiselt talutavad ja mööduvad ega vaja reeglina spetsiifilist ravi. Kõrgenenud vererõhu püsimisel tuleb seda ravida.</i></p> <p><i>Ravimi kulutõhusus Eesti kontekstis on teadmata. 300 täiskasvanud patsiendi aastane ravi 4. hüvitamise aasta perspektiivis maksaks ravikindlustusele ███ mln eurot.</i></p>	

## 6. Kasutatud kirjandus

- <sup>1</sup> <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03601-8>
- <sup>2</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10518>
- <sup>3</sup> [https://janusinfo.se/download/18.13de125317a50669b3a54599/1625051143899/Esketamin-\(Spravato\)-210630.pdf](https://janusinfo.se/download/18.13de125317a50669b3a54599/1625051143899/Esketamin-(Spravato)-210630.pdf)