

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_018
Metodens tittel:	Ketamin mot behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker.

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Pål Suseg
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Janssen-Cilag AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	psuseg@its.jnj.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
<p>Janssen-Cilag as har, som MT-innehaver av Spravato (esketamin) nesespray, et ansvar å korrigere faktafeil om vårt produkt og velger derfor å sende innspill til metodeforslaget da dette inneholder påstander om Spravato. Spravato (esketamin) nesespray har markedsføringstillatelse til behandling av voksne med behandlingsresistent klinisk depresjon, samt akutt korttidsbehandling for rask reduksjon av depressive symptomer, som basert på klinisk vurdering utgjør en psykiatrisk nødsituasjon (ref. SPC). Spravato er til behandling i system for Nye Metoder.</p> <ul style="list-style-type: none"> I forslaget under punkt 4 hevdes det at “Ketamine has 3x the effect size of Spravato”. Vi mener dette er en feilslutning. Sammenligning av endepunkter målt ved ulike tidspunkter er ikke egnet til å trekke konklusjoner, og det å sammenligne studier med

ulike pasientgrupper uten å korrigere for forskjellene er heller ikke i tråd med god praksis og gjeldende retningslinjer (se utfyllende informasjon under).

- Det hevdes i forslaget at bruk av intravenøs ketamin vil være kostnadsbesparende sammenlignet med Spravato. For å se på kostnadsbesparelser kan man ikke kun se på kostnaden til legemiddelet, men også ressursbruken knyttet til bruken/administreringen av legemiddelet samt om effekten er sammelignbar (se utfyllende informasjon under).

Vi ønsker å presisere at det er bred enighet om at pasienter med behandlingsresistent depresjon har et stort behov for nye behandlingalternativ. Pasientgruppen har høy sykdomsbyrde og selvmordsrisiko, og sykdommen medfører negative konsekvenser innen de fleste aspekter av livet, noe som gjør at samfunnet påføres betydelig kostnader. Å identifisere og tilby godkjent behandling til de som har behov kan, kombinert med oppdaterte retningslinjer og nye behandlingmuligheter, bidra til et bedre tilbud for disse pasientene. Nye og forbedrede behandlingalternativ som har gjennomgått streng regulatorisk godkjenning vil også kunne gi betydelige samfunnsøkonomiske besparelser.

Effekt

Interessen for bruk av ketamin iv innen psykiatri har økt de senere årene, og volumet av litteratur har økt tilsvarende, men det har frem til i dag ikke blitt generert gode systematiske studier av kort- og langtidssdata på effekt, tolerabilitet og sikkerhet ved bruk av ketamin iv på behandlingsresistent depresjon og ved suicidalitet. Blant studiene som er publisert på ketamin siden år 2000 og frem til i dag¹⁻¹¹, hvorav enkelte refereres til i metodevarselet, er fellesnevneren at de består av et begrenset pasientantall (mellom 4 og 80 pasienter). Pasientene inkludert faller under det som kategoriseres som klinisk depresjon (MDD, Major Depressive Disorder) og bipolar lidelse eller andre komorbiditeter¹², men som oftest ikke pasienter med behandlingsresistent depresjon (TRD, Treatment Resistant Depression). Til sammenligning er studiene på Spravato (esketamin) utført på en bestemt populasjon, nemlig pasienter som har feilet på minst to antidepressiver i den pågående depressive episoden med gjennomsnittlig MADRS på over 35, og pasienter med MADRS over 40 i studiene som er gjort hos pasienter med akutt psykiatrisk nødssituasjon¹³⁻¹⁷. For de fleste av studiene på ketamin som vi rapporterer her har det kun blitt gitt *en* dose ketamin iv (utenom Singh et al.¹⁰), og endepunktene ble målt tidlig, noen så tidlig som 24 timer etter dosen. Dette begrenser grunnlaget for å trekke konklusjon om effekt^{1-9, 11, 12}. Korttidsstudiene på Spravato har fastsatte doseringsintervall og det primære endepunktet ble målt etter 28 dager hos pasienter med behandlingsresistent depresjon, og ved 24 timer ved akutt psykiatrisk nødssituasjon med registrering av respons og remisjon inntil dag 25¹³⁻¹⁷. I studiene på ketamin iv får kontrollgruppen som oftest placebo eller i enkelte tilfeller andre legemidler som for eksempel midazolam, mens i studiene på Spravato har man aktiv placebo hvor pasientene får enten SSRI eller SNRI (i tråd med anbefalingene fra de europeiske legemiddelmyndigheter hva gjelder oppsett av studier på legemidler mot

depresjon for å vise overlegenhet²¹). I forslaget under punkt 4 hevdes det at “Ketamine has 3x the effect size of Spravato” og vi mener dette er en feilslutning. Det stemmer at effektstørrelsene på studiene på ketamin er alt fra 0,67 til 1,7 ved 24 timer på ketamin iv, mens de på Spravato (esketamin) er på 0,3 ved dag 28, men når sammenligningsgrunnlaget ikke er likt kan man på ingen måte trekke en slik konklusjon. Å sammenligne endepunkter målt ved ulike tidspunkter er ikke egnet til å trekke konklusjoner, og det å sammenligne studier med ulike pasientgrupper uten å korrigere for forskjellene er heller ikke i tråd med god praksis og gjeldende retningslinjer. Per i dag har det ikke blitt gjort head-to-head studier mellom ketamin iv og Spravato neseppray i denne pasientgruppen. Den nærmeste studien som sammenligner disse to legemidlene er den mellom ketamin iv og esketamin iv, publisert i 2020 av Correia-Melo et al. hvor man sammenlignet effekt ved dag 1, 3 og 7 etter en enkeltdose av disse legemidlene¹⁸. Studien fant at esketamin iv ikke var dårligere enn ketamin iv ved TRD etter 24 timer, og at begge legemidlene var veltolerert.

Det er viktig å understreke at Spravato (esketamin) har fått europeisk og norsk regulatorisk godkjenning av to indikasjoner som følge av den solide dokumentasjonen som finnes på denne pasientgruppen, hvor man har studert effekt, tolerabilitet og sikkerhet i både korttids- og langtidsstudier på inntil 1 år hos mer enn 2000 pasienter i pivotale fase 3, aktiv placebo kontrollerte studier^{13-17, 22, 23}. Studiene er satt opp i tråd med internasjonale retningslinjer for gjennomføring av studier på legemidler mot depresjon. I Norge er det også ilagt strengt utleveringsbestemmelse på Spravato for å sikre trygg utlevering og minske risikoen for misbruk¹⁹, med påfølgende risikominimeringsplan for å sikre riktig bruk, og håndtering av bivirkninger pasienter kan oppleve. Ketamin iv har ikke tilsvarende dokumentasjon på behandlingsresistent depresjon og heller ikke til bruk akutt ved suicidalitet, og dermed heller ikke regulatorisk godkjenning til bruk i denne pasientgruppen. Videre finnes det ikke noen reguleringer av riktig og trygg bruk av ketamin iv på disse indikasjonene, ei heller ekstra monitorering og oppfølging av bivirkninger slik det er på Spravato.

Kostnader

Det hevdes i forslaget at bruk av intravenøs ketamin vil være kostnadsbesparende sammenlignet med Spravato, siden kostnadene til legemidler er betydelig lavere. Samtidig søkes det om en metodevurdering for å få dekket kostnader knyttet til ressursbruken ved intravenøs ketamin.

Det skrives i forslaget at hver behandling med intravenøst ketamin krever 3 timer fra sykepleier og 3 timer fra psykiater. Dette kan sammenlignes med Spravato, hvor 90 % av pasienten kunne forlate klinikken i løpet av 90 minutter, og i løpet av denne perioden må pasienten kun overvåkes av en

sykepleier. Dette indikerer at administrasjonkostnadene potensielt vil være flere ganger høyere for ketamin iv. I Legemiddelverkets vurdering av Spravato er kostnadene til legemidler og administrasjon sammenlignbare, slik at det ikke er gitt at de økte personalkostnadene med ketamin IV vil være lavere enn legemiddelkostnadene til Spravato²⁴. Janssen har også tilbudt en betydelig rabattert konfidensiell pris til sykehusene enn den som fremkommer i Legemiddelverkets analyse.

En direkte kostnadssammenligning forutsetter også at effekten er sammenlignbar. Som diskutert over, mener vi at den tilgjengelige dokumentasjon for intravenøs ketamin gjør det vanskelig å si noe fornuftig om effektforskjellen.

For å kunne regne kostnader til personellkostnader forutsettes det at det er tilgjengelig arbeidskraft for å dekke det økte behovet. Hvis det ikke er tilfelle vil en økt ressursbruk medføre at andre behandlinger vil måtte prioriteres ned. Det er i dag mangel på psykiatere i store deler av helsetjenesten²⁵, slik at man også bør se på hvilke andre behandlinger innen psykiatri som vil fortrennes.

Referanser:

1. Berman RM, Cappiello A, Anand A et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 15;47(4):351-4.
2. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg*. 2002 Jul;95(1):114-8, table of contents.
3. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug;63(8):856-64.
4. DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010 Dec;71(12):1605-11.
5. Valentine GW, Mason GF, Gomez R, et al. The antidepressant effect of ketamine is not associated with changes in occipital amino acid neurotransmitter content as measured by [(1)H]-MRS. *Psychiatry Res*. 2011 Feb 28;191(2):122-7.
6. Murrrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013 Oct;170(10):1134-42.
7. Sos P, Klirova M, Novak T, et al. Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013;34(4):287-93.
8. Lai R, Katalinic N, Glue P, et al. Pilot dose-response trial of i.v. ketamine in treatment-resistant depression. *World J Biol Psychiatry*. 2014 Sep;15(7):579-84.
9. Loo CK, Gálvez V, O'Keefe E, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2016 Jul;134(1):48-56.
10. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. 2016 Aug 1;173(8):816-26.
11. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, et al. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. 2018 Apr 1;175(4):327-335.
12. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*. 2012 Jun 1;71(11):939-46.
13. Popova V, Daly EJ, Trivedi M 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. *Am J Psychiatry* 2019; 176(6): 428-438.
14. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020; 28(2): 121-141.
15. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ 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). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22(10): 616-630.
16. Fu DJ, Ionescu DF, Li X et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry* 2020; 81(3): 19m13191.
17. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X 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). *Int J Neuropsychopharmacol* 2021; 24(1): 22-31.

18. Correia-Melo FS, Leal GC, Vieira F et al. Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study. *J Affect Disord.* 2020 Mar 1;264:527-534. doi: 10.1016/j.jad.2019.11.086. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31786030.
19. Utleveringsbestemmelse Spravato: <https://legemiddelverket.no/nyheter/spravata-esketamin-nesespray-skal-kun-utleveres-etter-rekvisisjon-fra-sykehus>
20. Risikominimeringstiltak Spravato: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/dokument/spravato-behandlingsveiledning-helsepersonell.pdf>
21. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf
22. Daly E, 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. *JAMA Psychiatry* 2019; 76(9): 893-903.
23. Wajs E, Aluisio L, Holder R 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). *Clin Psychiatry* 2020; 81(3): 19m12891.
24. https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Spravato_behandling%20ved%20behandlingsresistens%20depresjon_2020.pdf
25. <https://www.samfunnsokonomisk-analyse.no/nye-prosjekter/2021/5/10/kartlegging-av-mangelen-p-fastleger-og-sykehusleger-i-psykiatrien>

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet:

MT-innehaver av godkjent medikament Spravato (esketamin) nesessay, til samme pasientgruppe.