

Saksfremlegg til interregionalt fagdirektørmøte

Til:	Interregionalt fagdirektørmøte
Fra:	Fagdirektør i Helse Midt-Norge RHF
Dato:	23.05.2022
Saksbehandler:	Gunn Fredriksen

Type sak (sett kryss)					
Utkvittering/avklarings sak:	<input checked="" type="checkbox"/>	Utsendt til informasjon:	<input type="checkbox"/>	Styringsgruppemøte:	<input type="checkbox"/>
Temasak:	<input type="checkbox"/>	Unntatt offentlighet: (hvis ja, angi §)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Prosess (saksnr og dato)	
Tidligere behandlet i interregionalt fagdirektørmøte:	<input type="checkbox"/>

Sak 077-2022

ID2019_116 Esketamin (Spravato) ved behandling av behandlingsresistent depresjon

Hva saken omhandler i korte trekk

Det vises til følgende beslutning i sak 140-2021 i møte i Beslutningsforum 26.10.2021:

1. Esketamin (Spravato) innføres ikke til bruk ved behandlingsresistent depresjon.
2. Beslutningsforum for nye metoder ser det som viktig å ta i bruk nye medikamenter til denne pasientgruppen, men det er lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon, stor usikkerhet knyttet til vurderingen av klinisk nytte av behandlingen og prisen er for høy.
3. Fagdirektørene går i dialog med fagmiljøene for å få innspill om klinisk nytte og bruksområde.

Beslutningen var en revurdering av beslutningen i sak 045-2021. Revurderingen var basert på nytt pristilbud. Det var ikke tilkommet ny dokumentasjon.

Det vises også til tidligere saker i interregionalt fagdirektørmøte.

Det er gjennomført møte med de to klinikerne som deltok som fagekspert i metodevurderingen. Klinikerne er tydelige på at det ikke peker seg ut aktuelle subgrupper som kan ha større nytte av behandling med esketamin enn totalpopulasjonen. Det videre arbeidet bør derfor fokusere på ytterligere prisreduksjon.

Klinikerne ønsket også å diskutere muligheten for å bruke ketamin iv (off label) ved behandlingsresistent depresjon, og mulighet for å initiere en studie. Jfr bestilling i Bestillerforum den 21.03.2022. Det er ønskelig å diskutere med fagdirektørene om Nye metoder aktivt skal foreslå kliniske studier, og evt videre prosess?

Bakgrunn for saken

Beslutningsforum behandlet i 2021 sak om esketamin (Spravato) to ganger.

Først i [sak 045-2021](#), i møte 26. april 2021, der Beslutningsforum gjorde følgende beslutning:

1. *Esketamin (Spravato) innføres ikke til bruk ved behandlingsresistent depresjon.*
2. *Det er lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon, stor usikkerhet knyttet til vurderingen av klinisk nytte av behandlingen og prisen er for høy.*

Sykehusinnkjøp forhandlet etter denne beslutningen med leverandøren og fikk et nytt pristilbud.

Følgende beslutning ble fattet i [sak 140-2021](#) i møte i Beslutningsforum 26.10.2021:

1. Esketamin (Spravato) innføres ikke til bruk ved behandlingsresistent depresjon.
2. Beslutningsforum for nye metoder ser det som viktig å ta i bruk nye medikamenter til denne pasientgruppen, men det er lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon, stor usikkerhet knyttet til vurderingen av klinisk nytte av behandlingen og prisen er for høy.
3. Fagdirektørene går i dialog med fagmiljøene for å få innspill om klinisk nytte og bruksområde.

Kort oppsummering av saken

Legemiddelverket oppsummerte effektdokumentasjonen i sak 045-2021 på følgende måte: Legemiddelverket er usikker på i hvilken grad effekten av Spravato, som vist i de kliniske studiene, er representative for norsk klinisk praksis. Flere av eksklusjonskriteriene i studiene er vanlige komorbiditeter hos pasienter med depresjon. Det er derfor stor sannsynlighet for at pasienter i norsk klinisk praksis vil være sykere enn pasientene i studiene. Orale antidepressiva i de innsendte kliniske TRANSFORM- og SUSTAIN-studiene var enten sertralin, escitalopram, venlafaksin eller duloksetin (i tillegg til placebo). I tillegg kunne pasienter få psykoterapi, men det er ikke klart hvor mange som gjorde det. I norsk klinisk praksis brukes ikke duloksetin. I tillegg brukes en kombinasjon av flere legemidler, strukturert psykologisk behandling samt elektrokonvulsiv behandling (ECT). Legemiddelverket gjør oppmerksom på at effekten av dagens behandling i norsk klinisk praksis sannsynligvis er bedre enn den som ligger til grunn i modellen/studiene, noe som i seg selv kan gi en for stor mereffekt av Spravato sammenliknet med dagens behandling i Norge.

Legemiddelverket vurderte at usikkerheten i dokumentasjonen var så stor at de ikke fant grunnlag for å utarbeide en egen helseøkonomisk hovedanalyse. Legemiddelverket presenterte derfor kun resultater fra en eksplorativ analyse. Estimert APT på 6,4-12,6 QALY (som i seg selv er usikker) tilsier en betalingsvillighet i intervallet [REDACTED]

Saksutredning

I etterkant av beslutningen i sak 140-2021 og diskusjon om bruk til en subgruppe, er Janssen forespurt om det foreligger dokumentasjon på evt. subgrupper. Nye metoder mottok tilleggsdokumentasjon fra Janssen den 25.02.2022. Den tilsendte dokumentasjonen er stort sett den samme som ble lagt til grunn for en revurdering i Danmark (se nedenfor). SLV ble (uformelt) bedt om å gjøre en overordnet, foreløpig vurdering av den innsendte dokumentasjonen.

SLV har gitt følgende tilbakemelding:

- Det er mulig at Spravato har bedre effekt hos en subgruppe av pasientene med 3 eller flere mislykkede behandlinger, men datagrunnlaget er for tynt til å konkludere på dette i forhold til norsk klinisk praksis. Det vil kreve betydelige ressurser å validere.
- Bruk av subgrupper øker usikkerheten i den helseøkonomiske analysen ytterligere. Dette skriver også Janssen selv i notatet: «Legemiddelverket skrev i sin metodevurdering at det var svært stor usikkerhet knyttet til vurderingen av Spravato, og denne blir neppe mindre av å redusere pasientpopulasjonen og dermed datagrunnlaget for analysen.»
- Bruk av en indirekte sammenligning for å anslå relativ effekt vil også øke usikkerheten i beslutningsgrunnlaget ytterligere. Å dra inn nye elementer som øker usikkerheten ytterligere er derfor lite hensiktsmessig.

Andre land

I Sverige er esketamin innført til en subgruppe som skal ha prøvd minst 4 behandlingsalternativer.

Sverige: NT rådet gå 25. juni 2020 følgende anbefaling:

- *att Spravato i kombination med antidepressiva kan användas vid unipolär svår terapistresistent depression (F32.2) när andra behandlingsmöjligheter är uttömda*
- *att patienten bör ha provat minst fyra behandlingsalternativ mot sin depression innan Spravato prövas*
- *att i övrigt inte använda Spravato*
- *att effekten av behandlingen ska utvärderas kontinuerligt (månadsvis) med både klinisk bedömning och skattningar (MADRS och funktionsskattningsskala). Vid utebliven eller otillräcklig effekt 4–6 veckor efter insättning ska Spravato sättas ut*
- *att registrera behandling med Spravato med åtgärdskoderna DT018, N06AX27*

Danmark: Medicinrådet anbefalte 26. august 2020 ikke å innføre esketamin med begrunnelse svak dokumentasjon og for høy pris. Det ble i januar gjennomført [en revurdering](#).

Medicinrådet gjorde den. 23.februar 2022 [følgende beslutning](#):

Medicinrådet anbefaler ikke esketamin i kombination med lægemidler af typen SSRI eller SNRI til voksne patienter med behandlingsresistent depression.

Medisinrådet har vurdert esketamin i kombinasjon med SSRI eller SNRI til to pasientgrupper med varierende grad av behandlingsresistent depresjon. For begge grupper er der usikkerhet forbundet med vurderingen av esketamins effekt, fordi der ikke er komparative data for mere end 4 ugers behandling. Særlig for pasienter med større grad av behandlingsresistent depresjon målt ved MSM-værdi ≥ 9 er data yderst sparsomme, også for de første 4 uger av behandlingen.

For begge pasientpopulationer er der hyppige bivirkninger, herunder især neuropsykiatriske bivirkninger. Medisinrådet er derudover bekymret for lægemidlets misbrugs-potentiale.

Desuden vurderer Medisinrådet, at esketamin ikke er et relevant behandlingsvalg for voksne pasienter, som ikke har responderet på mindst to forskjellige behandlinger med antidepressiva. Det skyldes, at depresjon i dansk klinisk praksis ikke bliver vurderet behandlingsresistent efter tidligere behandling med blot to antidepressiva.

Bestilling av kartlegging av dokumentasjon av ketamin iv

Relevant for saken er også et forslag til Bestillerforum om en metodevurdering på bruk av ketamin iv off label ved behandlingsresistent depresjon. Det vises til [Sak 050-22](#) i Bestillerforum den 21.03.22, med følgende beslutning:

En kartlegging (løp D) basert på et systematisk litteratursøk gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for ketamin mot behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker. Saken sendes deretter tilbake til Bestillerforum som tar stilling til videre behandling.

Forslagsstiller var Ingmar Clausen, DPS nordre Østfold/Sykehuset Østfold HF. I forslaget står følgende: Metoden er tatt i bruk ved DPS nordre Østfold som foreløpig er den eneste offentlige institusjon som tilbyr behandlingen. De holder på å utdanne flere HF i metoden, gir mye undervisning, inkludert til norsk psykiatrisk forening. De tar imot pasienter fra alle deler av Norge og ventelisten begynner å vokse.

Både Helse Vest og Helse Sørøst ga innspill til forslaget om at dette er en metode det er klinisk behov for. HSØ skriver: "Etter vår mening er det behov for større studier mtp effekt/bivirkning, både på kort og lang sikt". Helse Midt-Norge og Helse Nord ga ingen kommentarer til forslaget.

Dialog med klinikere

På oppdrag fra det interregionale fagdirektørmøte gjennomførte Michael Vester og undertegnede, et møte den 06.04.22 med de to fagekspertene som deltok i metodevurderingen av esketamin – Ole Andreassen, OUS og Torkel Harboe, Helse Bergen. Målet med møtet var å få innspill på klinisk nytte og bruksområde, herunder vurdere bruk til aktuelle subgrupper.

De to klinikerne var tydelige på at det ikke peker seg ut aktuelle subgrupper som kan ha større nytte av behandling med esketamin, enn totalpopulasjonen. De anbefalte at det må jobbes videre med prisreduskjon for eventuelt å kunne innføre esketamin for hele pasientgruppen.

De to klinikerne hadde ikke erfaring med bruk av esketamin, men var godt kjent med preparatet. De var imidlertid også interessert i å diskutere ketamin iv til bruk ved behandlingsresistent depresjon. De var begge kjent med bruken av ketamin ved Østfold, og mener det bør initieres en klinisk studie på ketamin iv (off-label) til bruk ved behandlingsresistent depresjon. Det vises videre til [Artikkel i tidsskriftet for den norske legeforening](#).

Med utgangspunkt i denne saken er det ønskelig å diskutere med fagdirektørene om Nye metoder aktivt skal foreslå kliniske studier, og hvordan skal dette eventuelt gjøres?

Til orientering så omtalte vi samhandling om forskning/kliniske studier i **Utredningen om midlertidig innføring**, på følgende måte:

Samhandling mellom Nye metoder og *Handlingsplanen for kliniske utprøvinger* er diskutert, og som en del av videreutviklingen av Nye metoder til å kunne håndteres presisjonsmedisin bedre, er det nødvendig med tett dialog mellom Nye metoder og de regionale helseforetakene som har fått i oppdrag å følge opp den nasjonale handlingsplanen for kliniske utprøvinger.

Aktuelle samarbeidsstrukturer for videre arbeid vil være:

De regionale helseforetakenes strategigruppe for forskning som er et rådgivende organ og kontaktforum for de regionale helseforetakene og Helse- og omsorgsdepartementet for diskusjon og felles forståelse av overordnede og strategiske forskningsspørsmål. Gruppen skal gi råd om overordnede målsetninger for forskning, utviklingsarbeid og innovasjon i spesialisthelsetjenesten, og på hvilke områder de regionale helseforetakene bør iverksette felles tiltak.

[NorCRIN](#) er et nasjonalt forskningsstøttenettverk som består av de seks universitetssykehusene i landet.

[KLINBEFORSK](#) (Klinisk behandlingsforskning i spesialisthelsetjenesten) er et nasjonalt forskningsprogram som ble etablert i 2016. Gjennom dette forskningsprogrammet utlyses det hvert år midler til større kliniske multisenterstudier. Programmet skal orientere seg mot aktuelle kunnskapsoppsummeringer og andre etablerte systemer slik som f.eks. Nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

[NorTrials](#) skal være et gjensidig forpliktende partnerskap for kliniske studier. NorTrials skal bygge opp et profesjonelt mottakerapparat for både store og små aktører i næringslivet, offentlig sektor og andre som gjennomfører studier i norsk helsetjeneste. NorTrials skal fungere som «èn vei inn» for kliniske studier for næringslivet og for helsetjenesten.

Forslag til konklusjon:

- Fagdirektørene tar til etterretning at det ikke peker seg ut aktuelle subgrupper som kan ha større nytte av behandling med esketamin, enn totalpopulasjonen. Det må jobbes videre for å oppnå ytterligere prisreduksjon.
- Fagdirektørene viser til bestilling i Bestillerforum sak 50-22 av *en kartlegging (løp D) basert på et systematisk litteratursøk gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for ketamin mot behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker. Saken sendes deretter tilbake til Bestillerforum som tar stilling til videre behandling. Det anbefales at saken til Bestillerforum også vurderer muligheten for i initiere en klinisk studie.*
- Beslutningen i saken refereres til Bestillerforum (?)

Vedlegg:

- Brev av 250222 fra Janssen med oppdatert dokumentasjon