



Spravato (esketamin) vid behandlingsresistent depression NT-rådets yttrande till regionerna 2020-06-25

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

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

Tillståndets svårighetsgrad anses vara hög.

Åtgärdens effektstorlek är liten och osäker.

Tillståndet är vanligt.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är låg.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg och är framförallt beroende av antaganden om hur många patienter som kan observeras samtidigt av sjukvårdspersonal vid administrering. Osäkerhet finns i överförbarheten av resultaten i de kliniska studierna till svenska förhållanden.

TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för Spravato är ca 600 000 kronor och patienter vinner i genomsnitt ca 0,26 QALYs jämfört med behandling med enbart orala antidepressiva behandlingar.

NT-rådet avser att ompröva denna rekommendation i juni 2021.



Om läkemedlet

Esketamin är S-enantiomeren av racemiskt ketamin och är en icke-selektiv, icke-kompetitiv antagonist av N-metyl-D-aspartat-receptorn (NMDA). Antagonismen på NMDA-receptorn leder till en övergående ökning av glutamatfrisättning vilket kan bidra till återställande av funktionen i hjärnregionerna som är engagerade i regleringen av stämningsläge och emotionellt beteende. Den fysiologiska verkningsmekanismen bakom esketamins antidepressiva egenskaper är inte helt klarlagd.

Substansen esketamin är sedan tidigare godkänd som anestesiläkemedel i form av injektions-/infusionsvätska.

Spravato, i kombination med SSRI eller SNRI, är indicerat för vuxna med behandlingsresistent egentlig depression som inte har svarat på minst två olika behandlingar med antidepressiva läkemedel i den pågående måttliga till svåra depressiva episoden.

Spravato administreras som nässpray 2 gånger per vecka under de första 4 veckorna och därefter varje vecka nästkommande 4 veckor och sedan 1 gång varannan vecka de kommande sex månaderna. Nässprayen administreras av patienten under direkt uppsikt av sjukvårdspersonal. Behandling med Spravato ska beslutas av en psykiatriker.

Spravato är ett rekvisitionsläkemedel. Indikationen blev godkänd av den europeiska läkemedelsmyndigheten 18 december 2019.

Kliniska experters bedömning av platsen i terapin

Man behöver säkerställa att det rör sig om svår depression (F32.2) innan behandling med Spravato övervägs. Man bör också utesluta depression som en sekundär orsak till t.ex. psykosocial belastning, neuropsykiatrisk problematik, anpassningsstörning eller personlighetssyndrom.

Spravato i kombination med antidepressiva bör förbehållas patienter med unipolär svår terapist resistant depression (F32.2) när andra behandlingsmöjligheter är uttömda.

Det är viktigt att motverka indikationsglidning och överförskrivning.

Patienten bör ha prövat minst fyra behandlingsalternativ mot sin depression innan Spravato prövas.

För att behandling med Spravato ska vara aktuellt bör patienten ha prövat nedanstående behandlingsalternativ:

- Minst två olika antidepressiva läkemedel ur två olika läkemedelsklasser
- Adjuvant behandling med litium eller atypiska antipsykotiska läkemedel i antidepressiv dosering

Dessutom bör följande ha övervägts/provats innan behandling med Spravato prövas:

- Elbehandling (ECT) med unilateral och eventuellt bitemporal behandling
- Transkraniell magnetstimulering
- Adekvat psykoterapi

Spravato har inte studerats hos patienter som har följande tillstånd, därför bör särskilt försiktighet iakttas

- Missbruksproblem - nuvarande eller tidigare
- Tidigare eller pågående psykotiska symtom
- Tidigare dissociativa tillstånd
- Personlighetssyndrom
- Autism

Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen

- Personal som kan administrera behandlingen
- Behandlingsrum
- Organisation kring eventuella polikliniska patienter
- Förvaring av substans
- Möjlighet att övervaka patienter efter administrering av Spravato

Uppföljning

- Vid utebliven eller otillräcklig effekt 4–6 veckor efter insättning, ska Spravato sättas ut

NT-rådets bedömning gällande läkemedlet

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: tillståndets svårighetsgrad, åtgärdens effektstorlek, tillståndets sällsynthet samt tillförlitligheten till det vetenskapliga och hälsoekonomiska underlaget.

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Behandlingsresistent depression kan leda till stort lidande och nedsatt funktionalitet. Risken för suicid är betydande.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med Spravato bedöms som liten (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Esketamin är narkotikaklassat och har potential att missbrukas eller felanvändas.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är yrsel, illamående, dissociation, huvudvärk, somnolens, vertigo, dysgeusi, hypestesi och kräkningar.

Effekt och säkerhet av Spravato har utvärderats i 5 fas III-studier på vuxna patienter (18 – 86 år) med behandlingsresistent depression som har provat men inte svarat på minst 2 olika orala antidepressiva läkemedel: 3 randomiserade dubbelblinda korttidsstudier varav 1 studie på äldre ≥ 65 år, 1 randomiserad dubbelblind återfallspreventionsstudie och 1 öppen långtidssäkerhetsstudie.

Totalt inkluderades 1 833 patienter varav 1 601 exponerades för Spravato. Studierna inkluderade 67 % kvinnor och 33 % män med medelålder (SD) av 46,1 år (11,46).



711 patienter inkluderades i korttidsstudierna med måttlig till svår depression (duration ≥ 2 år) och med MADRS-poäng på ≥ 28 ; i studien med äldre ≥ 24 . Vid studiestart var patienternas medelvärde på MADRS mellan 35 och 38 poäng. Patienterna randomiserades till esketamin eller placebo i form av nässpray som tillägg till nyinsatt öppen behandling med dagligt oralt antidepressivt läkemedel (SNRI: duloxetin, venlafaxin depåberedning; SSRI: escitalopram, sertralin).

Det primära effektmåttet var förändringen av den totala MADRS-poängen från baslinje till dag 28 jämfört med placebo (LOCF):

- I TRANSFORM-1 (n=346) var skillnaden i det primära effektmåttet, numerisk skillnad i MADRS för fast dos 84 mg, -1,2 (KI -4,7; 2,32) (p=0,513). Eftersom det primära effektmåttet inte nåddes kunde ingen formell analys av de sekundära effektmåtten genomföras. Slutsatsen av studien var att esketamin inte gav en behandlingsfördel jämfört med placebo.
- TRANSFORM-2 (n=227) med flexibel dos Spravato 56 mg eller 84 mg visade statistiskt signifikant skillnad på -3,5 (KI -6,7; -0,27) (P = 0,017). Baserat på förändringen i MADRS dag 28 uppnådde 69,3 % av patienterna i esketamin-armen respons och 52,5 % remission och för placeboarmen uppnådde 52,0 % av patienterna respons och 31 % remission.
- TRANSFORM-3 med patienter >65 år (n=138) med flexibel dos Spravato 28 mg, 56 mg eller 84 mg, visades ingen statistiskt signifikant skillnad på MADRS avseende det primära effektmåttet.

Enligt EMA bör skillnaden i förändring av MADRS vara större än 2 poäng för att anses vara kliniskt relevant.

I återfallspreventionsstudien (SUSTAIN-1) inkluderades 176 vuxna patienter med terapiresistent depression som fick esketamin i flexibel dos 56 mg eller 84 mg eller placebo. Båda grupperna behandlades med tillägg av nyinsatt oralt antidepressivt läkemedel. Primärt effektmått var andel återfall i depression (MADRS ≥ 22) i underhållsfasen. Andel återfall var lägre i esketamin-armen (27 %) än i placeboarmen (45 %) (HR 0,49; p=0,003; 95 % KI 0,29–0,84) hos patienter som uppnått stabil remission. Detta innebär att risken att återfalla i depression var 51 % lägre för esketamin-armen än för placeboarmen. Mediantiden för studiedeltagande för gruppen i stabil remission var för esketamin-armen 17,7 veckor och för placeboarmen 10,2 veckor.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

TLV bedömer att det finns osäkerheter som grundar sig i sjukdomens kroniska eller episodiska karaktär som kan påverka den långsiktiga effekten av behandlingen.

Effekten av behandling med Spravato + oralt antidepressivt läkemedel har inte studerats hos patienter med risk för suicid eftersom de exkluderades från de kliniska studierna.

I de kliniska studierna har patienterna behandlats med Spravato och ett nytt oralt antidepressivt läkemedel. Behandling med Spravato har inte utvärderats för patienter som saknar behandling med ett nytt oralt antidepressivt läkemedel.

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).



Egentlig depression drabbar 15 % av befolkningen. Enligt Socialstyrelsen insjuknar cirka 36 % av kvinnorna och cirka 23 % av männen i en depression någon gång under sin livstid. Av dem som behandlas för depression blir cirka 30 % inte hjälpta av tillgänglig behandling.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

Kostnaden per vunnet QALY för Spravato bedöms vara ca 600 000 kronor och patienter vinner i genomsnitt ca 0,26 QALYs jämfört med behandling med enbart orala antidepressiva behandlingar.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Osäkerhet föreligger kring behandlingseffekt, överförbarhet av studieresultaten till svensk klinisk praxis samt behandlingskostnader.

TLV bedömer att företagets antagande om mortalitet är osäkert. Företaget har inte kommit in med underlag där effekten av behandling med Spravato har studerats hos patienter med hög risk för suicid.

En brist i den hälsoekonomiska och kliniska värderingen är att jämförelse endast gjorts mot placebo och inte mot ECT.

Uppföljning

Spravato är ett rekvisitionsläkemedel och kommer oftast att administreras vid ett dagvårdsbesök med sjuksköterska närvarande. Det finns i dagsläget inget nationellt kvalitetsregister som kommer att användas för registrering av behandling med Spravato. Förutsättningarna för en nationell uppföljning av användningen utöver försäljningsuppgifter är därför begränsade. Regionerna uppmanas därför att själva säkerställa att det följs upp om behandling sker i enlighet med rekommendation. Viktiga variabler att utvärdera är tidigare diagnoser och behandlingar innan behandlingsstart.

NT-rådet avser att utvärdera och ompröva denna rekommendation i juni 2021.

Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[Produktresumé Spravato](#)

[Assessment report](#) (effekt och säkerhet)

Pivotala studier

[TRANSFORM-1](#)

[TRANSFORM-2](#)

[TRANSFORM-3](#)

[SUSTAIN-1](#)



Kliniska experter som medverkat i bedömningen

Harald Aiff, Västra sjukvårdsregionen

Mats Ek, Sjukvårdsregion Stockholm/Gotland

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars ordförande NT-rådet; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Torbjörn Söderström, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet