



Spravato (esketamin) vid behandlingsresistent depression och akut korttidsbehandling vid psykiatrisk nödsituation

NT-rådets yttrande till regionerna 2021-06-30

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Spravato i kombination med antidepressiva kan användas vid terapiresistent förstagångs (F32.2) eller recidiverande (F33.2) svår depression när andra behandlingsmöjligheter är uttömda. Detta innebär i normalfallet att patienten bör ha prövat minst fyra behandlingsalternativ mot sin depression innan Spravato prövas.
- att i särskilda fall och efter särskilt övervägande använda Spravato som akut korttidsbehandling tillsammans med oral antidepressiv behandling vid svår depression där det föreligger en psykiatrisk nödsituation och där annan effektiv eller välbeprövad behandling i sådana situationer inte bedöms lämplig.
- att i övrigt inte använda Spravato.
- att effekten och biverkningar av behandlingen ska utvärderas kontinuerligt med både klinisk bedömning och skattningar (MADRS eller annan beprövad depressions-skattningsskala, samt funktionsskattningsskala). 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.

Tillståndet är vanligt.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig.

TLV har gjort en hälsoekonomisk värdering gällande indikationen behandlingsresistent depression. Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg och är framför allt 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 (kvalitetsjusterat levnadsår) för Spravato vid behandlingsresistent depression är cirka 600 000 kronor och patienter vinner i genomsnitt ca 0,26 QALYs jämfört med behandling med enbart orala antidepressiva behandlingar.

NT-rådet har omprövat och uppdaterat rekommendationen 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.

Fullständig indikation enligt produktresumé:

1. 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.
2. Spravato, i kombination med oral antidepressiv behandling, är indicerat som akut korttidsbehandling hos vuxna patienter med en måttlig till svår episod av egentlig depression för snabb reducering av depressiva symtom som kliniskt bedöms utgöra en psykiatrisk nödsituation.

Spravato är ett rekvisitionsläkemedel och administreras som nässpray. Indikationen för behandling av terapiresistent depression blev godkänd av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) 18 december 2019 och för akut korttidsbehandling vid psykiatrisk nödsituation 11 december 2020.

Kliniska experters bedömning av platsen i terapin

Behandlingsresistent depression (indikation 1)

Behandlingsansvarig läkare bör säkerställa att det rör sig om svår depression (F32.2) eller svår recidiverande depression (F33.2) innan behandling med Spravato övervägs. Det ska också uteslutas att symtomen bättre förklaras av till exempel psykosocial belastning, neuropsykiatrisk problematik, anpassningsstörning eller personlighetssyndrom. Andra effektiva och välbeprövade behandlingsmöjligheter bör bedömas vara 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

Akut korttidsbehandling vid psykiatrisk nödsituation på grund av egentlig depression (indikation 2)

Efter särskilt övervägande kan Spravato användas som akut korttidsbehandling tillsammans med oral antidepressiv behandling. Följande kriterier ska vara uppföljda:

- Patienten ska ha en svår depression
- Patienten ska ha självmordstankar med avsikt att agera eller självmordsplaner
- Det ska föreligga ett akut behov av snabb antidepressiv effekt
- Annan effektiv eller välbeprövad behandling bedöms inte ge tillräckligt snabb effekt eller vara lämplig. Exempel på sådan behandling är ECT-behandling, behandling med antidepressiva läkemedel i olika läkemedelsklasser (inkluderande SSRI, SNRI, TCA, MAO) samt symtomatisk behandling i form av lugnande och sömngivande behandling.
- Patienten ska vårdas inlagd på en psykiatrisk klinik

Bedömning avseende båda indikationerna

Spravato har inte studerats hos patienter som har följande tillstånd och med hänsyn till biverkningsprofil och beroendeframkallande effekt bör särskilt försiktighet iakttas vid:

- Missbruksproblem - nuvarande
- Tidigare eller pågående psykotiska symtom
- Tidigare dissociativa tillstånd
- Personlighetsyndrom av typen borderline, histrionisk, antisocial, narcissistisk
- Autism

Om behandling med esketamin övervägs kan infusionsbehandling med ketamin eller esketamin off-label i vissa situationer vara ett alternativ.

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

- Effekten och biverkningar av behandlingen ska utvärderas kontinuerligt med både klinisk bedömning och skattningar (MADRS eller annan beprövad depressionsskattningsskala, samt funktionsskattningsskala).
- Vid utebliven eller otillräcklig effekt 4–6 veckor efter insättning ska Spravato sättas ut
- Vid utsättning av underhållsbehandling med Spravato ska patientens mående följas upp med klinisk bedömning och MADRS eller annan beprövad depressionsskattningsskala 2–4 veckor efter utsättning, för att snabbt fånga upp eventuell försämring.

NT-rådets bedömning gällande Spravato

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 skapa beroende eller felanvändas.

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

Behandlingsresistent depression (indikation 1)

Effekt och säkerhet av esketamin nässpray har utvärderats i fem fas III-studier på vuxna patienter (18 – 86 år) med behandlingsresistent depression som har provat men inte svarat på minst två olika orala antidepressiva läkemedel: 3 randomiserade dubbelblinda korttidsstudier (TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 och TRANSFORM-3) varav en studie på äldre ≥ 65 år (TRANSFORM-3), en randomiserad dubbelblind återfallspreventionsstudie (SUSTAIN-1) och en öppen långtidssäkerhetsstudie (SUSTAIN-2). Totalt inkluderades 1 833 patienter varav 1 601 exponerades för esketamin. 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 för fast dos 84 mg, -1,2 (95% 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 esketamin 56 mg eller 84 mg visade en statistiskt signifikant skillnad i MADRS-poäng på -3,5 (95% 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, jämfört med 52,0 % respektive 31% i placebogruppen.
- TRANSFORM-3 med patienter >65 år (n=138) med flexibel dos esketamin 28 mg, 56 mg eller 84 mg, visade ingen statistiskt signifikant skillnad i MADRS-poäng jämfört med placebogruppen.

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 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.

SUSTAIN-2 är en öppen fas III studie för utvärdering av långtidssäkerhet och effektivitet (upp till 1 år) av esketamin hos vuxna och äldre patienter med behandlingsresistent depression. 802 patienter inkluderades och fick esketamin i flexibel dos 28 mg, 56 mg eller 84 mg 2 gånger per vecka under 4 veckors induktionsfas och varje/varannan vecka hos responders som ingick i optimering-/underhållsfasen. Primärt effektmått var utvärdering av långtidssäkerhet och tolerabilitet. Studien visade en hanterbar säkerhetsprofil och en kvarstående förbättring i depression. Medelförändring i MADRS från baslinje var -16,4 (SD 8,76) poäng i induktionsfasen och 0,3 (SD 8,12) i optimering-/underhållsfasen.

Akut korttidsbehandling vid psykiatrisk nödsituation på grund av egentlig depression (indikation 2)

Esketamin nässpray undersöktes i två identiska, korttids- (4 veckor), randomiserade, dubbelblinda, multicenter, placebokontrollerade fas 3-studier, Aspire I och Aspire II, i vuxna patienter med måttlig till svår egentlig depression (total MADRS-poäng > 28) med nära förestående risk för suicid. Patienterna fick en behandling med Spravato 84 mg eller placebonässpray två gånger per vecka i 4 veckor. Primärt effektmått var reducering av symtom uppmätt som förändring från baseline av den totala MADRS-poängen vid 24 timmar efter den första dosen (dag 2).

Studierna visade att Spravato i kombination med standardbehandling gav en statistiskt signifikant skillnad jämfört med placebo plus standardbehandling. Genomsnittlig (LS Mean) skillnad (95 % KI) i Aspire I; -3,7 (-6,41, -0,92) $p = 0,006$ och i Aspire II -3,9 (-6,65, -1,12) $p = 0,006$. Det sekundära utfallsmåttet rörande suicidalitet mätt med CGI-SS-r var inte statistiskt signifikant i någon av studierna.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen

Tillförlitligheten är måttlig (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 vid behandlingsresistent depression. 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 vid behandlingsresistent depression

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

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska bedömningen vid behandlingsresistent depression

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 behandlingarkostnader.

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

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.

Behandling med Spravato ska registreras med åtgärdskoderna DT018, N06AX27.

Tidpunkter för revision av yttrandet

Rekommendationen är uppdaterad 2021-06-30 och omfattar nu även akut korttidsbehandling vid psykiatrisk nödsituation. Yttrandet ersätter den tidigare rekommendationen från 2020-06-25.

Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[Produktresumé Spravato](#)

[Assessment report behandlingsresistent depression](#)

[Assessment report akut korttidsbehandling](#)

Pivotala studier

[TRANSFORM-1](#)

[TRANSFORM-2](#)

[TRANSFORM-3](#)

[SUSTAIN-1](#)

[SUSTAIN-2](#)

[ASPIRE I](#)

[ASPIRE II](#)



Esketamin/ketamin som infusion

[Bahji et al.\(2021\), *Journal of Affective Disorders*, 278, pp. 542–555. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.071.](#)

[Correia-Melo et al. \(2020\), *Journal of Affective Disorders*, 264, pp. 527–534. doi: 10.1016/j.jad.2019.11.086.](#)

[Grunebaum, et al. \(2018\), *The American Journal of Psychiatry*, 175\(4\), pp. 327–335. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17060647.](#)

[Murrough, et al. \(2013\), *The American Journal of Psychiatry*, 170\(10\), pp. 1134–1142. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13030392.](#)

[Phillips et al. \(2019\), *The American Journal of Psychiatry*, 176\(5\), pp. 401–409. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18070834.](#)

[Singh, et al. \(2016\) *Biological Psychiatry*, 80\(6\), pp. 424–431. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.10.018.](#)

[Witt, K. et al. \(2020\), *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 54\(1\), pp. 29–45. doi: 10.1177/0004867419883341.](#)

[Xiong et al. \(2021\) *Journal of Psychiatric Research*, 134, pp. 57–68. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.038.](#)

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; Maria Palmetun Ekbäck, Sjukvårdsregion Mellansverige; Torbjörn Söderström, sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Anna Lindhé, Västra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet