

Egnethetsvurdering

ID-nummer	ID2019_166
Handelsnavn (virkestoff)	Spravato (esketamin)
Virkningsmekanisme	Esketamin er en ikke-selektiv, ikke-kompetitiv antagonist av N-metyl-D-aspartat (NMDA)- reseptoren, en ionotrop glutamatreseptor.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder et legemiddel med europeisk markedsføringstillatelse (MT), gitt 18.12.2019. Legemiddelet er markedsført i Norge (1).
Aktuell indikasjon	Spravato, i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, er indisert til voksne med behandlingsresistent klinisk depresjon som ikke har respondert på minst to forskjellige behandlinger med antidepressiver i den pågående moderate til alvorlige depressive episoden (2).
Dosering	Spravato er en neseppray. Hver neseppraybeholder leverer totalt 28 mg esketamin. Behandlingen starter med en induksjonsfase (uke 1-4) med dosering 2 ganger per uke, etterfulgt av en vedlikeholdsfase (uke 5-8) med dosering 1 gang per uke, deretter hver 2. uke eller 1 gang per uke fra uke 9 og videre. Dosen er 28 mg, 56 mg eller 84 mg. Esketamin er tiltenkt å administreres av pasienten selv, under direkte tilsyn av helsepersonell. Observasjon både under og etter administrasjon av esketamin skal foregå i tilrettelagte kliniske fasiliteter. For fullstendig doseringsregime, se preparatomtalen (2).
Forslag	Anmodning om revurdering
Innsendt av	Produsent, Janssen
Bakgrunn	Esketamin er tidligere metodevurdert (ID2019_116), og er besluttet ikke innført i Beslutningsforum i tre omganger, henholdsvis 26-04-2021, 25-10-2021 og 18-10-2022. Siste beslutning i Beslutningsforum for nye metoder var 18.10.2022: 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 på legemiddelet er for høy i forhold til dokumentert nytte. 3. Leverandøren oppfordres til å levere bedre dokumentasjon. I metodevurderingen (ID2019_116) påpekte DMP (da Legemiddelverket) at det var særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som lå til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse. Dette gjaldt særlig langtidseffekten av esketamin, behandlingens lengde, ressursbruk og budsjettkonsekvenser. Klinisk dokumentasjon var basert på studiene TRANSFORM-2 og -3 (akutt fase), og SUSTAIN-1 (vedlikeholdsfase). I disse studiene var esketamin sammenlignet med placebo, begge i kombinasjon med orale antidepressiver. MT-innehaver, Janssen, anmodet om en revurdering i desember 2022, med følgende beslutning i Bestillerforum (13.02.2023): «Det er dårlig dokumentasjonsgrunnlag for behandlingen på nåværende tidspunkt. Forslaget fra leverandøren inneholder ikke nye opplysninger som gjør det sannsynlig at en revurdering vil endre beslutningen som allerede er fattet. Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering for ID2023_013. Bestillerforum ber leverandør om å sende inn dokumentasjon for ID2020_042.»

	Esketamin har to godkjente indikasjoner. ID2020_042 er en bestilling av dokumentasjon fra Janssen på den andre indikasjonen til esketamin; «<i>voksne med en moderat til alvorlig episode av klinisk depresjon, som akutt korttidsbehandling for rask reduksjon av depressive symptomer, som basert på klinisk vurdering utgjør en psykiatrisk nødsituasjon</i>». Denne bruken, som akutt korttidsbehandling i en psykiatrisk nødsituasjon, har en begrenset behandlingsvarighet på 4 uker. Medisinrådet i Danmark har gjennomført metodevurderinger for begge indikasjonene til esketamin, basert på innsendt dokumentasjon fra Janssen: • Medisinrådet anbefalte (innførte) esketamin til «<i>voksne pasienter med depression, som er indlagt med akut øget selvmordsrisiko</i>» i januar 2023 (3). Dette tilsvarer ID2020_042. • Medisinrådet anbefaler ikke esketamin til behandlingsresistent klinisk depresjon (4). Dette tilsvarer ID2019_116, som Janssen nå anmoder om en revurdering av.
Begrunnelse i forslag	Janssen begrunner anmodningen om revurderingen med at det nå er tilkommet data fra ESCAPE-TRD som muliggjør en kostnad-nytte-analyse av esketamin sammenlignet med en aktiv komparator, kvetiapin depottabletter, begge i kombinasjon med antidepressiver (SSRI eller SNRI), samt Real World Evidence (RWE/virkelighetsdata). Janssen har i etterkant av anmodningen gitt innspill til Bestillerforum. I innspillet vises det til 1) igangsatt revurdering av aktuell indikasjon hos Medisinrådet, som nå venter på dokumentasjon fra Janssen, 2) upubliserte data fra en langtidsstudie (ESCAPE-LTE) for esketaminbehandlede pasienter som fullførte ESCAPE-TRD-studien, 3) subgruppeanalyser som undersøkte behandlingseffekten på aktiv deltakelse i arbeid og fritid gjennom de 32 ukene i ESCAPE-TRD-studien.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Janssen viser i den nåværende anmodningen om revurdering til de to samme studiene som i anmodningen om revurdering fra 2023. Den ene studien, ESCAPE-TRD, en randomisert, åpen, fase 3b studie har nå offentlig publiserte data. Den andre, en oppfølgingsstudie etter placebofasen (SUSTAIN-3/OLE), har noe lengre oppfølgingsstid med hensyn til sikkerhetsdata og ukontrollerte effektdata. DMP har gjennomgått den publiserte artikkelen Janssen refererer til, med data fra ESCAPE-TRD-studien. Det er positivt at effekten av esketamin er blitt sammenlignet med annen relevant aktiv behandling (kvetiapin i kombinasjon med SSRI eller SNRI). Effekteresultatene fra ESCAPE-TRD tilsvarer imidlertid de DMP allerede har presentert i egnethetsvurderingen fra februar 2023. Disse dataene er basert på en 32-ukers behandlingsperiode. En åpen ukontrollert langtidsstudie (ESCAPE-LTE) for esketaminbehandlede pasienter som fullførte ESCAPE-TRD-studien er avsluttet, men dataene for disse er ikke publisert (5). Dokumentasjonen av langtidseffekten av behandling med esketamin, både sammenlignet med placebo og aktiv behandling er derfor mangelfull. DMP har ikke mulighet til å vurdere RWE om ressursbruk som Janssen henviser til da disse dataene foreløpig ikke er fremlagt for DMP.

	En metodevurdering av ketamin intravenøst ved behandlingsresistent depresjon er pågående (ID2022_018). Dette metodevurderingsarbeidet kommer til å fokusere på voksne med alvorlig behandlingsresistent depresjon, behandlet med intravenøs ketamin eller intravenøs esketamin. Sluttdato er satt til 28. juni 2025 for dette arbeidet.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	De offentlige tilgjengelige kliniske effektdataene er tilsvarende de som var kjent ved forrige anmodning om revurdering og egnethetsvurdering. DMP vurderer at opplysningene som leverandøren viser til, sannsynligvis ikke er tilstrekkelige til å endre gjeldende beslutning, gitt prisnivået leverandøren har valgt for esketamin. DMP viser til den pågående metodevurderingen av ketamin intravenøst til overlappende indikasjon (ID2022_018). Det må vurderes hvorvidt det er hensiktsmessig å vurdere esketamin nesep spray i en egen metodevurdering mens denne utarbeides. DMP vurderer, i likhet med Bestillerforum sin beslutning fra februar 2023, at en metodevurdering av esketamin nesep spray som akutt korttidsbehandling i en psykiatrisk nødsituasjon kan være mer relevant. Denne indikasjonen/populasjonen blir ikke undersøkt i den pågående metodevurderingen av intravenøs ketamin (ID2022_018).

Kilder:

1. EMA - Spravato, [Spravato | European Medicines Agency \(EMA\)](#).
2. Legemiddelverket – Preparatomtale Spravato, [Spravato, INN-esketamine](#).
3. Medicinrådet - [Esketamin \(Spravato\) - Moderat til svær depression \(MDD\) hos voksne med akut øget selvmordsrisiko](#)
4. Medicinrådet - [Medicinrådets anbefaling vedr. esketamin til behandling af behandlingsresistent depression hos voksne-vers. 1.0](#)
5. Clinical Trials EU - [Clinical Trials Register](#)

Versjonslogg*

Dato	Hva
08.04.2025	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](#). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.