

Saksnummer: 111-26

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Direktoratet for medisinske produkter (DMP) ved Ingrid Kristine Ohm og Elisabet Hafstad
Dato:	03.07.2026

ID2022_018 Ketamin ved behandlingsresistent depresjon – oppdatert litteratursøk**Hva saken omhandler i korte trekk**

Redegjørelse for oppdatert litteratursøk for fullstendig metodevurdering av ketamin ved behandlingsresistent depresjon (ID2022_018), for å identifisere potensielle nye studier med langtidsdata >7 dager etter avsluttet behandling.

Bakgrunn for saken

I mars oppdaget bibliotekar ved DMP at artikkelen av Zolghadriha *et al.* (2024) (1) som inngikk i fullstendig metodevurdering av ketamin ved behandlingsresistent depresjon (ID2022_018) (2), var blitt tilbaketrukket av redaktør i tidsskriftet den var publisert i. Denne artikkelen var inkludert i analyse av depresjonsscore ved enkeltdose ketamin versus saltvann, i alle måletidspunkt. I denne analysen var Zolghadriha 2024 også eneste studie som viste langtidsdata med oppfølgingstid på henholdsvis én og to måneder etter infusjon. Ettersom studien nå er trukket, er disse dataene ikke lenger gjeldende.

Etter å ha informert Bestillerforum om dette i notat fra 16.03.2026, ble DMP (27.04.2026) bedt om å oppdatere litteratursøket i metodevurderingen for å undersøke eventuell ny dokumentasjon med resultater på langtidseffekt over syv dager. Vi har tolket dette som syv dager etter avsluttet behandling, uavhengig av om behandlingen er én enkeltdose eller flere infusjoner med ketamin.

Saksfremstilling

Bibliotekar gjennomførte et oppdatert litteratursøk 07.05.2026, på tilsvarende måte som beskrevet i metodevurderingen fra 2025 (2). Søket gav 2 458 treff, hvorav 202 var dubletter. Etter å ha fjernet 1 916 referanser som ble identifisert i metodevurderingen fra 2025, satt vi igjen med 340 nye referanser som var publisert etter forrige søk i august 2024 (*Vedleggsfigur 1*).

I gjennomgang av alle referansene (screeningen) tok vi utgangspunkt i de samme inklusjonskriteriene som i metodevurderingen, men valgte å begrense relevante utfallsmål til respons, remisjon og/eller depresjonsscore ≥ 7 dager etter avsluttet behandling (*Vedleggstabell 1*). I screening av tittel og abstract, ekskluderte vi 288 artikler (*Vedleggsfigur 1*). Av de gjenstående 52 artiklene, ble 50 ekskludert. Selv om vi identifiserte flere studier med effektdata ≥ 7 dager etter siste infusjon, ble de fleste ekskludert på grunn av feil populasjon, f.eks. ikke behandlingsresistent depresjon, og/eller feil studietype, f.eks. enarmet intervensjonsstudie.

Totalt ble kun to artikler vurdert å være relevante i henhold til inklusjonskriteriene: én randomisert kontrollert studie (RCT): Shelton *et al.* fra 2025 (3) og én kohortstudie: Janssen-Aguilar *et al.* fra 2026 (4). Studiekarakteristika for begge de inkluderte studiene er oppsummert i Vedleggstabell 2.

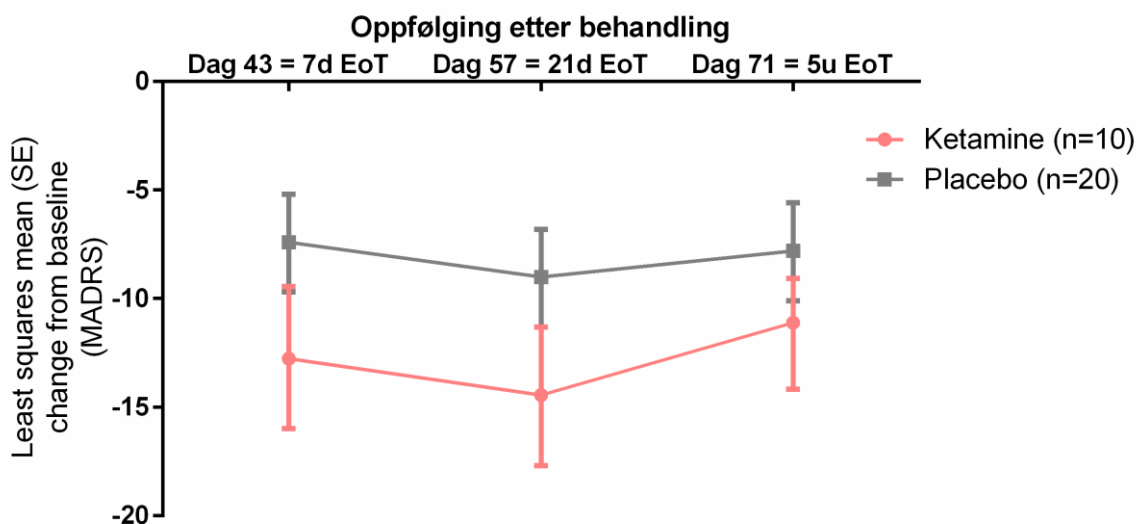
Shelton *et al.* 2025

Studien av Shelton *et al.* (2025) er en randomisert kontrollert fase 2, multisenterstudie gjennomført i Spania og USA (3). Studien rekrutterte og inkluderte 70 voksne pasienter med behandlingsresistent depresjon (MADRS-score ≥ 24), definert som tidligere mislykket behandling med ≥ 2 ulike standard antidepressiva (≥ 1 innen nåværende episode). Pasientene ble randomisert til 6 ulike grupper der de fikk enten onfasprodil (ulike doser i 4 ulike grupper), ketamin (0,5 mg/kg, n=10) eller saltvann (n=20). Både ketamin-gruppen og saltvannsgruppen fikk én infusjon per uke fra Dag 1 til Dag 36. Studien varte i totalt 14 uker, og inkluderte 4 ukers screeningperiode, 36 dagers behandlingsperiode, og 5 ukers oppfølgingstid. Forfatterne oppgir selv at studien ikke var styrkeberegnet (dvs. antall studiedeltakere) for sammenlikningen mellom ketamin og placebo (3).

Ved hjelp av WebPlotDigitizer (5), ekstraherte vi minste kvadraters (*least-squares*) gjennomsnittlige endring i depresjonsscore (MADRS-score) fra baseline $\pm$ standardfeil, for følgende måletidspunkt:

- Dag 43 = 7 dager etter avsluttet behandling
- Dag 57 = 21 dager etter avsluttet behandling
- Dag 71 = 5 uker etter avsluttet behandling.

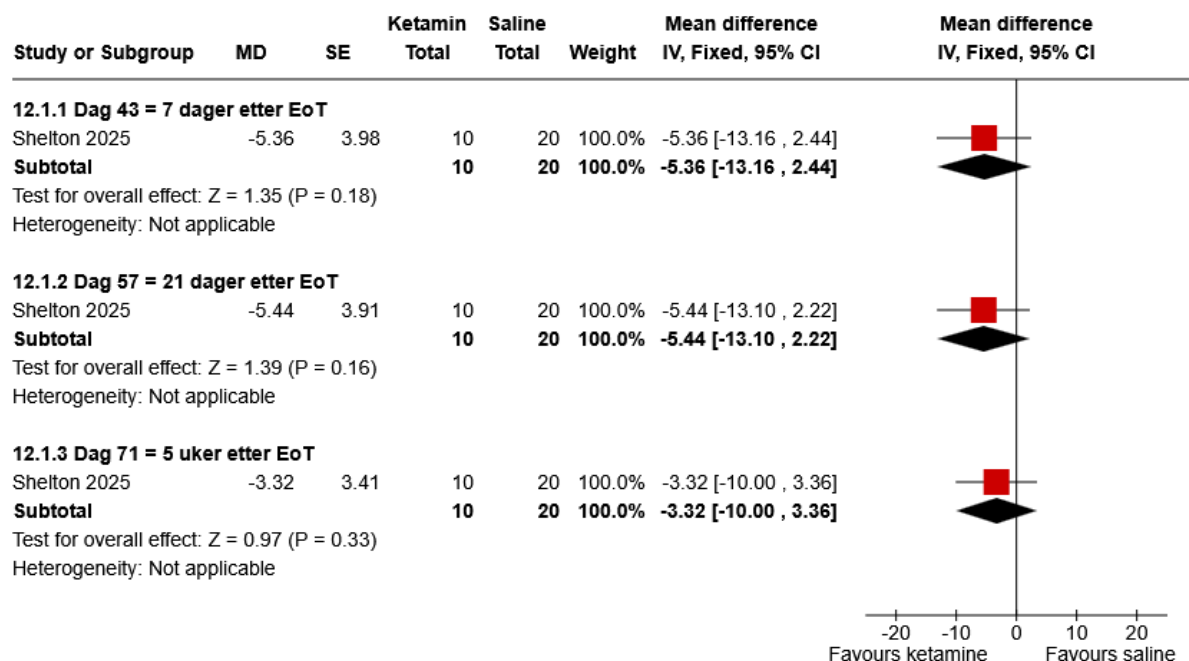
Resultatene ved alle de tre måletidspunktene viste lavere justert gjennomsnittlig endring fra baseline i ketamin-gruppen sammenliknet med saltvannsgruppen (*Figur 1*). Merk at ingen av resultatene er statistisk signifikante, da variasjonen rundt hvert av effektestimatene for ketamin-gruppen og saltvannsgruppen overlapper hverandre.



Figur 1: Minste kvadraters gjennomsnittlige endring fra baseline - ketamin vs placebo (3).

d: dager; EoT: end of treatment; MADRS: Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale; SE: standard feil (error); u: uker.

Ut fra disse dataene beregnet vi gjennomsnittsforskjell (*mean difference*) mellom ketamin og placebo $\pm$ standardfeil (antatt uavhengighet mellom gruppene), som vi deretter analyserte i RevMan Web ved hjelp av «Generic Inverse Variance» (GIV) (6).



Figur 2: Balansediagram (forest plot) ketamin vs saltvann (LS gjennomsnittlig endring fra baseline)
CI: konfidensintervall; EoT: end of treatment; IV: invers varians; LS: minste kvadrat (least square); MD: gjennomsnittsforskjell (mean difference), SE: standardfeil (error)

Gjennomsnittsforskjell i endring fra baseline (95% konfidensintervall, p-verdi), basert på depresjonsscore (MADRS) ved de tre måletidspunktene var som følger:

- Dag 43 = 7 dager etter EoT: -5,36 (-13,16 til 2,44; p=0,18)
- Dag 57 = 21 dager etter EoT: -5,44 (-13,10 til 2,22; p=0,16)
- Dag 71 = 5 uker etter EoT: -3,32 (-10,00 til 3,36, p=0,33)

Med andre ord, pasienter som ble behandlet med én 0,5 mg/kg ketamin-infusjon per uke i 5 uker, hadde lavere gjennomsnittlig endring fra baseline enn pasienter som fikk tilsvarende behandling med saltvann, ved alle de tre måletidspunktene i oppfølgingsperioden (Figur 2). Ettersom konfidensintervallene inkluderer verdier over null, er det likevel statistisk mulig at pasienter som fikk ketamin hadde lavere, lik eller høyere gjennomsnittlig endring fra baseline ved alle disse måletidspunktene, sammenliknet med pasienter som fikk saltvann (Figur 2).

OBS: vi har ikke vurdert risiko for systematiske skjevheter i denne artikkelen, eller vurdert vår tiltro til disse resultatene. Vi gjør også oppmerksom på at resultatene fra denne RCT-en ikke kan «erstatte» resultatene fra studien som ble trukket (Zolghadriha *et al.*), ettersom disse inngår i ulike sammenstillinger: mens Zolghadriha *et al.* undersøkte *enkeltdose* ketamin versus saltvann, har Shelton *et al.* undersøkt *flerdose* ketamin versus saltvann.

Janssen-Aguilar *et al.* 2026

Studien av Janssen-Aguilar *et al.* (2026) er en retrospektiv kohortstudie, basert på pasienter som mottok ketamin-behandling ved en spesifikk klinikk i Toronto, Canada (4).

Studien inkluderte totalt 209 voksne pasienter med behandlingsresistent depresjon, definert som manglende respons på ≥ 2 antidepressiva innen nåværende episode (4). Alle pasientene hadde fått to ketamin-infusjoner per uke i enten to eller tre uker, det vil si enten fire infusjoner (n=171) eller seks

infusjoner (n=38) totalt. Pasientene som fikk totalt fire infusjoner gjennomførte også kliniske vurderinger i oppfølgingsperioden på én uke og én måned etter avsluttet behandling. Det var ingen oppfølgingsdata for pasientene som hadde fått totalt 6 infusjoner ketamin.

I artikkelen presenteres numeriske resultater for både respons (definert som en $\geq 50\%$ reduksjon i MADRS-score fra baseline) og remisjon (definert som en MADRS-sluttscore på ≤ 10) i oppfølgingsperioden. Det er imidlertid noen uklarheter knyttet til disse tallene, og ettersom artikkelforfatter ikke har respondert på vår henvendelse, ønsker vi ikke å presentere de spesifikke numeriske resultatene i dette notatet. I stedet henviser vi til hva artikkelforfatterne skriver i teksten: ved oppfølging etter én uke og én måned hadde respons og -remisjonsratene basert på MADRS-score sunket, og var lavere enn ved behandlingsslutt, det vil si at færre pasienter opplevde respons og remisjon i oppfølgingsperioden enn under og rett etter behandling (4).

Pågående norsk RCT

Vi ble nylig gjort oppmerksomme på at det er planlagt en norsk RCT som har til hensikt å undersøke effekt av vedlikeholdsbehandling med ketamin (7). Ett av målene til studien er å undersøke varigheten av den antidepressive effekten til ketamin etter avsluttet vedlikeholdsbehandling (7). Etter planen skal studien starte rekruttering i august 2026 (8), og er estimert ferdig i 2033 (7).

I EUs studieregister oppgis det at studien planlegger å screene ca. 230 voksne pasienter med behandlingsresistent depresjon (MADRS-score ≥ 20 , manglende effekt av ≥ 2 behandlinger), hvorav n=219 antas å bli inkludert til selve studien. Alle inkluderte pasienter skal motta induksjonsbehandling med ketamin (varighet 3-5 uker). Deretter vil to grupper få vedlikeholdsbehandling med én ketamin-infusjon hver fjerde uke i henholdsvis fire og åtte måneder, mens siste gruppe får standardbehandling, dvs. ingen ketamin-infusjon (*Tabell 1*). Vedlikeholdsbehandlingsperioden skal, for alle tre gruppene, vare i totalt 14 måneder (7).

Tabell 1: Oversikt over behandlingsgrupper i ny studie (PreKET) (7)

Gruppe	Induksjonsbehandling	Vedlikeholdsbehandling	Oppfølging etter ketamin-behandling
Gruppe 1	Alle: 2 ketamin-infusjoner per uke i 3-5 uker. Totalt: 6-10 ketamin-doser	Standardbehandling (ikke ketamin)	14 måneder
Gruppe 2		1 ketamin-infusjon hver 4.uke i 4 uker	10 måneder
Gruppe 3		1 ketamin-infusjon hver 4.uke i 8 uker	6 måneder

Oppsummering og konklusjon

Resultatet av oppdateringssøket er som følger:

- 1) Svært begrenset ny informasjon: vi identifiserte kun to relevante studier med oppfølgingsdata utover syv dager etter avsluttet behandling.
- 2) Resultatene fra RCT-en av Shelton *et al.* er basert på en svært liten studiepopulasjon (totalt n=30), som ikke var styrkeberegnet for sammenlikningen mellom ketamin og saltvann. Vi vil ikke kunne gjøre en metaanalyse av disse resultatene, ettersom vi har ikke andre studier med langtidsdata utover behandlingsslutt i analysen av flerdose ketamin versus saltvann i metodevurderingen fra 2025. En reanalyse med de nye dataene fra Shelton *et al.* vil med

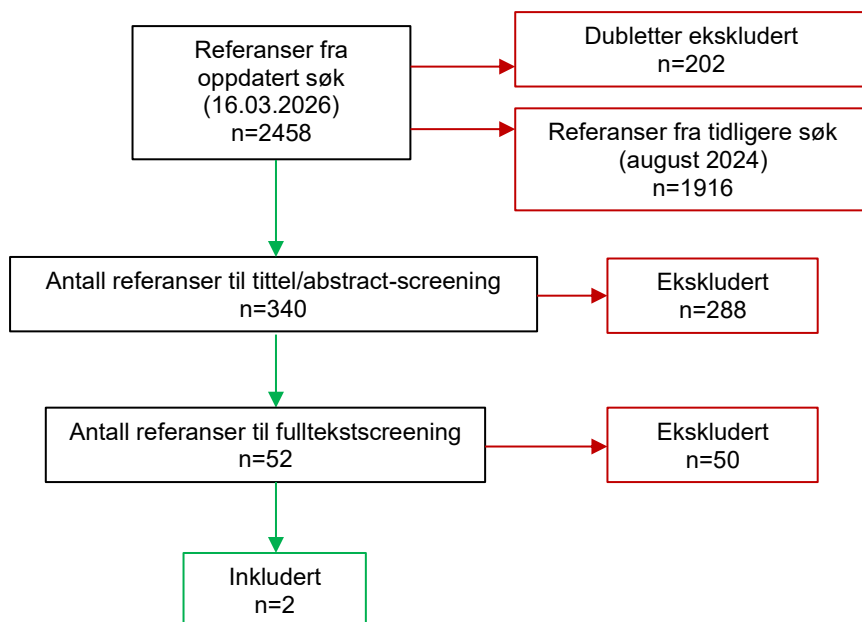
andre ord ikke gi noe mer informasjon om langtidseffekt enn hva som allerede er presentert i dette notatet.

- 3) Det er uklarheter i resultatene i kohortstudien av Janssen-Aguilar *et al.* Uavhengig av dette, ville disse dataene likevel ikke blitt inkludert i en metaanalyse, da de andre kohortstudiene i metodevurderingen fra 2025 kun ble narrativt oppsummert, bl.a. grunnet mangel på kontrollgruppe.

Da intravenøs ketamin ble besluttet innført i spesialisthelsetjenesten 25.08.2025 som et behandlingsalternativ for behandlingsresistent depresjon (9), var dette på tross av betydelig usikkerhet rundt langtidseffekt. Denne usikkerheten ble likevel hensyntatt ved at følgende begrensninger ble lagt inn i beslutningsteksten: «*Behandlingen skal inntil det foreligger mer kunnskap om langtidseffekter følges opp via register eller kliniske studier, og bør inntil videre foregå i sykehus eller DPS.*» og «*Beslutningen vil revurderes innen utgangen av 2028.*» (9). Usikkerheten med hensyn på ketamins langtidseffekt har nå økt som følge av at Zolghadriha-studien ble trukket. Likevel mener vi at hverken Shelton *et al.* eller Janssen-Aguilar *et al.* vil kunne bidra til å redusere denne usikkerheten i vesentlig grad (se overnevnte grunner) ved en oppdatering av metodevurderingen fra 2025. Usikkerheten knyttet til ketamins langtidseffekt kommer imidlertid til å bli adressert gjennom den nye norske RCT-en (som skal igangsettes i år), da den etter planen skal undersøke nettopp langtidseffekter av ketamin ved behandlingsresistent depresjon. Disse studieresultatene vil dessuten være mer relevante og overførbare til en norsk praksis, ettersom studien tross alt skal gjennomføres i Norge på norske pasienter. Vi mener derfor at det er lite hensiktsmessig å oppdatere metodevurderingen fra 2025 på nåværende tidspunkt, men heller å vente på resultatene fra den norske RCT-en.

Referanser

1. Zolghadriha A, Anjomshoaa A, Jamshidi MR, Taherkhani F. Rapid and sustained antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant major depressive disorder and suicidal ideation: a randomized clinical trial. BMC Psychiatry 2024;24(1):341. DOI: 10.1186/s12888-024-05716-0
2. Ohm IK, Flatby AV, Stoinska-Schneider A, Hafstad E. Intravenous ketamine for treatment-resistant depression: a health technology assessment (ID2022_018) [HTA]. Oslo: Norwegian Medical Products Agency; 2025. Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/k/id2022_018-intravenous-ketamine-for-trd_kun-offentlig-versjon_2025.pdf
3. Shelton RC, Litman RE, Hassman H, Walling DP, Ros Montalban S, Salva-Coll J, et al. Rapid Onset and Sustained Efficacy of Onfasprodil (MIJ821), a Novel NR2B Negative Allosteric Modulator, in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Study. J Clin Psychiatry 2025;86(3):06. DOI: 10.4088/JCP.23m15246
4. Janssen-Aguilar R, Joseph J, Al-Shamali H, Menzies P, Dunlop K, Jha M, et al. Symptom trajectories and clinical outcomes of intravenous ketamine in treatment-resistant depression: A real-world study using group-based trajectory modeling. J Affect Disord 2026;400:121230. DOI: 10.1016/j.jad.2026.121230
5. Rohatgi A. WebPlotDigitizer [Software]. Frisco, TX: Automeris [cited 2023-02-10]. Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>
6. Review Manager (RevMan). Version 8.14.0 ed: The Cochrane Collaboration January 24, 2025.
7. PreKET - Ketamine maintenance treatment for depression: A multicenter open-label randomized controlled trial (EUCT: 2025-521330-29-00) [Clinical trial registry]. EU clinical trials [cited 28.05.2026]. Available from: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2025-521330-29-00?lang=en>
8. Epostkommunikasjon - Informasjon om PreKET-studien [27.05.2026]. Fra: Inger-Tove Jentoft van de Vooren (koordinator PreKET-studien): Til: Ingrid Kristine Ohm; 2026.



Vedleggsfigur 1: Seleksjon av studier

Vedleggstabell 1: Inklusjonskriterier (PICOS)

PICOS	Beskrivelse
Populasjon	Voksne ≥ 18 år med moderat eller alvorlig depresjon (f.eks. MADRS-score ≥ 20) som er behandlingsresistent
Intervensjon	Intravenøs ketamin: 0,5-1,0 mg/kg, enkeltdose og flerdose (Intravenøs esketamin)
Komparator	Inaktiv placebo: saltvann Aktiv placebo: midazolam, ketamin $< 0,5$ mg/kg Elektrokonvulsiv behandling
Utfallsmål	Effekt: responsrate (f.eks. basert på MADRS-score), depresjonsalvorlighetsscore (f.eks. basert på MADRS), remisjonsrate ≥ 7 dager etter avsluttet behandling
Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier (RCT), kohortstudier

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

Vedleggstabell 2: Studiekarakteristika og resultater

Forfatter, år (ref)	Om studien	Om behandlingen	Baseline pasientkarakteristika (mean $\pm$ SD)	Resultater
Shelton 2025 (3)	NCT03756129 Dobbeltblindet RCT Industrifinansiert Spania og USA	Ketamin 0,5 mg/kg, i.v.; n=10† 1 infusjon/uke i 6 uker (Dag 1-36) Oppfølging: 5 uker (Dag 37-71)	Alder: 52,3 $\pm$ 7,0. Kvinner: n=7 Depresjonsalvorlighet (MADRS): 26,8 $\pm$ 4,9	Least squares mean $\pm$ SE change from baseline: Dag 43: -7,41 $\pm$ 2,26 Dag 57: -9,01 $\pm$ 2,26 Dag 71: -7,8 $\pm$ 2,26
		Saltvann, i.v.; n=20† 1 infusjon/uke i 6 uker (Dag 1-36) Oppfølging: 5 uker (Dag 37-71)	Alder: 44,8 $\pm$ 10,7. Kvinner: n=9 Depresjonsalvorlighet (MADRS): 28,9 $\pm$ 6,5	Least squares mean $\pm$ SE change from baseline: Dag 43: -12,77 $\pm$ 3,28 Dag 57: -14,45 $\pm$ 3,19 Dag 71: -11,12 $\pm$ 2,55
Janssen-Aguilar 2026 (4)	Retrospektiv kohortstudie Ingen spesifikk finansiering Canada	Ketamin 0,5 mg/kg, i.v.; n=209 2 infusjoner/uke i 2-3 uker: 4 infusjoner: n=171 6 infusjoner: n=38	Alder: 47,05 $\pm$ 13,07. Kvinner: n=134 Depresjonsalvorlighet (MADRS): 31,23 $\pm$ 6,70	<u>Responstrate</u> 1 uke oppfølging: n=23 1 måned oppfølging: n=5 <u>Remisjonsrate</u> 1 uke oppfølging: n=13 1 måned oppfølging: n=7

*Behandlingsperiode varte fra Dag 1 til Dag 36.

† I Shelton 2025-studien var det egentlig 6 grupper, hvorav gruppene som fikk ketamin og placebo fungerte som kontroll for fire intervensjonsgrupper som fikk onfasprodil i ulike behandlingsregimer (dose og administrasjonsfrekvens).

AD: antidepressiva; **i.v.:** intravenøs administrasjon, **MADRS:** Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale; **SD:** standard avvik; **SE:** standardfeil