

## **Esketamin (Spravato)** **vid behandlingsrefraktär depression**

*En preliminär bedömning*

Datum för leverans: 2019-05-29

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Under det föregående decenniet har ett antal studier genomförts som påvisat antidepressiv effekt av racemiskt ketamin i olika administrationsformer. Både unipolära och bipolära depressioner har studerats. Meta-analyser talar för en snabb antidepressiv effekt av ketamin i olika administrationsformer vid bipolär såväl som unipolär depression [1,2]. Cochrane-rapporter talar för akut insättande antidepressiv effekt med begränsad effektduration. Evidensen verkar aningen starkare för unipolära depressioner än depressiva episoder kopplade till bipolära syndrom [3,4]. Ketamin har också studerats rörande potentiella antisuicidala effekter. En meta-analys talar för att engångsbehandling med ketamin i intravenös infusion minskar suicidtankar [5]. Den aktuella dokumentationen är dock problematisk på grund av små studerade populationer och att försöken domineras av jämförelse med inaktivt placebo. Data rörande långtidsbehandling med ketamin på depressionsindikation är kraftigt begränsad.

Ketamin har välkända analgetiska, anestetiska, dissociativa och psykotomimetiska effekter. Dess kardiovaskulära effekter inkluderar övergående takykardi och hypertension. Långtidsbruk kan orsaka biverkningar från det urologiska området [6]. Preparatet har också missbrukspotential och dess användare har visat sig ha kognitiva förändringar, varav vissa inte går i regress vid förlängd drognykterhet [7,8].

Ketamins farmakodynamiska effekt, inklusive den antidepressiva, har ansetts utverkas via icke-kompetitiv antagonism av NMDA-receptorn [6]. Det finns data talande för att ketamins metabolit hydroxynorketamin kan stå för en betydande del av preparatets antidepressiva effekter hos djur, utan att binda vid NMDA-receptorn. I försök har man inte heller kunnat se biverkningar typiska för ketamin som exempelvis tecken till psykotomimetiska effekter eller tendens till beroende vid behandling med hydroxynorketamin [9].

S-ketamin (esketamin) har länge används som sövningsmedel och är ketamins S-enantiomer. Med stöd från Janssen har en studie genomförts på terapirefraktära deprimerade försökspersoner för att etablera om preparatet har antidepressiv effekt. Studien jämförde placebo med intravenös esketamin i två doseringar (0,2 eller 0,4 mg/kg) och visade snabbt insättande antidepressiv effekt i båda doseringar [10]. Janssen söker nu godkännande för

behandling med intranasalt administrerad esketamin för indikationen terapirefraktär depression.

Esketamin har en starkare analgetisk, anestetisk och psykotomimetisk effekt än R-ketamin[6]. Humanstudier med avsikt att etablera dessa substansers relativa effektivitet på deprimerade är inte utförda, men en studie med avsikt att jämföra racemiskt ketamin med esketamin är för närvarande registrerad [11]. En studie kunde påvisa starkare effekt av R-ketamin relativt esketamin hos i en depressionsmodell för djur [12].

### **Förväntat godkännande**

Ansökan om marknadsföringsgodkännande skickades in till EMA i oktober 2018 och ett godkännande förväntas under sista kvartalet 2019.

### **Kliniskt behov och patientpopulation**

Depression hör idag till en av folksjukdomarna och har en livstidsprevalens på 36 procent hos kvinnor och 23 procent hos män. Punktprevalensen i Sverige beräknas vara 5-8 procent [13]. Trots tillgång till många farmakologiska behandlingsalternativ har man uppmätt att 30 procent inte uppnår remission trots upprepade behandlingsförsök [14]. Det finns således ett stort behov av ytterligare behandlingsalternativ för deprimerade personer.

### **Förskrivarkategori**

I första hand skulle intranasalt esketamin användas hos patienter med kontakt med specialistpsykiatri, antingen inom ramen för slutenvårdsbehandling eller i anslutning till öppenvårdsbesök. Ordinerande läkare kommer sannolikt huvudsakligen att vara verksamma inom detta område.

### **Rekommenderad behandling idag**

Socialstyrelsen rekommenderar idag behandling med KBT (kognitiv beteendeterapi) eller IPT (interpersonell terapi) samt antidepressiva läkemedel vid lindriga till medelsvåra depressioner. Vid medelsvåra till svåra depressioner rekommenderas likväl antidepressiva farmaka, samt övervägande av tilläggsbehandling i form av litium eller atypiska neuroleptika. Även infusion av tricykliska läkemedel stöds. Icke-farmakologiska behandlingsinterventioner som Socialstyrelsen rekommenderar vid medelsvår till svår depression inkluderar ECT (elektrokonvulsiv terapi), TMS (transkraniell magnetstimulering) och psykoterapi i olika former kombinerat med psykofarmaka [15].

Studierna på intranasalt esketamin är utförda på patienter som erhåller konventionella antidepressiva i kombination med studiepreparatet.

### **Klinisk effekt**

I nästkommande avsnitt redovisas resultaten av fas II- och fas-III studier genomförda med avsikt att kartlägga intranasalt esketamins effekter hos deprimerade personer. Det finns, såsom angivits under Allmänt om substansen, flera studier som berör intravenösa beredningar av ketamin eller esketamin på både uni- och bipolära depressioner. Sådana studier kommer inte redovisas här utan fokus kommer att ligga på den intranasala administreringen av esketamin. Det är värt att beakta när man tar del av kommande dokumentation att dessa studier har finansierats av Janssen som kommer att marknadsföra preparatet. SYNAPSE redovisas också i tabell 1 och var fas II-studie. Resterande studier som redovisas var fas III studier och redovisas i tabell 2, 3 och 4 i slutet på dokumentet För dessa har författaren haft tillgång till posterdokumentation och studieprotokoll. Janssen har genomfört studier rörande

intranasalt esketamins farmakokinetiska egenskaper, men dessa är i skrivande stund sekretessbelagda.

- **SYNAPSE** [16]: personer med terapirefraktär medelsvår till svårdepression randomiserades antingen till behandling med placebo eller med intranasalt esketamin (dosering 28, 56 resp 84 mg) i en dubbelblindad studiedesign. Terapirefraktäritet definierades som minst ett misslyckat försök med farmakologisk terapi i den aktuella depressiva episoden samt minst ett tidigare misslyckat behandlingsförsök. Studiedeltagarna fick fortsätta med sina insatta antidepressiva läkemedel. I studiens första del, bestående av två veckolånga perioder randomiserades patienter antingen till placebo eller till esketamin (28, 56 eller 84 mg) två gånger i veckan. De studiedeltagare som fanns i placebogruppen som fortsatt hade svåra depressiva symtom efter en vecka rerandomiserades till aktiv behandling eller placebo. Del två bestod av en open-labelfas då esketamin administrerades en gång i veckan. Open-labelfasen fortlöpte under 59 dagar. Därefter följde en uppföljningsperiod om åtta veckor. I open-labelfasen kunde ansvariga bedömare justera doseringen av esketamin baserat på kliniskt svar och biverkningsprofil. Det primära utfallsmåttet utgjordes av förändring i MADRS-summa (Montgomery- Åsberg Depression Scale) från baseline till mätning dag 8 i del etts båda perioder. Man kunde uppmäta en antidepressiv effekt (i form av en sänkning av MADRS-summa) med ett positivt dosresponsförhållande. För närmare information var god se tabell 1.
- **TRANSFORM-1** [17]: I denna studie undersöktes 346 försöksdeltagare med behandlingsrefraktär depression. Deltagarna screenades i samband med insättning av ett konventionellt antidepressivum. Om de inte svarade randomiserades de till ett nytt konventionellt antidepressivum (escitalopram, duloxetin, sertralin eller venlafaxin) tillsammans med intranasalt esketamin med dosering 56/84 mg två ggr i veckan eller placebo två ggr i veckan. Randomiseringsförhållandet var 1:1:1. En planerad interimanalys utfördes efter att 121 patienter randomiserats. Första dosen i båda grupperna med esketamin var 56 mg av tolerabilitetsskäl. Studiens primära utfallsmått var förändring i MADRS-summa från baseline till dag 28, då behandlingen avslutades. Responders erbjöds att delta i långtidsstudie. I studiedesignen ingick att statistisk signifikans skulle prövas först för gruppen som erhållit 84 mg esketamin. Om statistisk signifikans ej kunde visas i den gruppen skulle formell analys av gruppen som fått 56 mg esketamin inte utföras. Någon statistiskt signifikant skillnad mellan placebo och esketamin 84 mg kunde ej etableras. Patienterna i esketamingrupperna (84 och 56mg) hade MADRS-summa som var lägre än de som hade erhållit placebo dock. Ett ovanligt stort antal patienter i gruppen tilldelad 84 mg esketamin drog sig ur studien, och majoriteten av dem före de administrerats den högre dosen. Var god se tabell 2 för vidare information.
- **TRANSFORM-2** [18]: I denna studie undersöktes 223 patienter med behandlingsrefraktär depression. Den undersökta gruppen bestod utav män och kvinnor med recidiverande eller kroniska egentliga depressioner som inte hade svarat adekvat på konventionell antidepressiv behandling. Patienterna hade redan genomgått ett behandlingsförsök med ett antidepressivt preparat under den aktuella episoden. Man ordinerade försökspersonerna ett konventionellt antidepressivum (duloxetin, escitalopram, sertralin eller venlafaxin) och antingen placebo eller intranasalt esketamin i dosering om 56 eller 84 mg per behandling två gånger i veckan i fyra veckor. Om patienterna svarade på den aktuella behandlingen tillfrågades de att gå över till en

långtidsstudie. Det primära utfallsmåttet var förändring i MADRS-summa från baseline till slutet på induktionsperioden efter 4 veckor. Ett sekundärt utfallsmått var svar på esketamin 24 timmar efter första administreringen. Andra sekundära utfallsmått var också planerade med en inbördes hierarki. Studiedesignen tillät inte analyserade resultat bland dessa utfall att betraktas som signifikanta om de överordnade inte utföll signifikant. Man kunde i jämförelse med antidepressivum och placebo se en förbättring i MADRS-summa efter 28 dagar vid behandling med esketamin. Medelskillnaden var - 4.0 poäng och statistisk signifikant. Om en sänkning i denna storlek ska anses som kliniskt signifikant förefaller mer osäkert. Andelen responders och remitters var högre i esketamingruppen än i placebogruppen. Var god se tabell 2 för ytterligare information.

- **TRANSFORM-3** [19]: Studien syftade att utvärdera effekten av esketamin i kombination med ett konventionellt nyinsatt antidepressivum hos äldre personer med teraporefraktär depression. Försöket bestod av en screeningfas där deprimerade monitorerades efter insatt antidepressiv behandling. De som inte uppnått respons fick gå in i studien. De sattes in på ett nytt antidepressivum (duloxetin, escitalopram, sertralin eller venlafaxin) och flexibelt doserad esketamin (28, 56 eller 84 mg) eller placebo i fyra veckor. Därefter följde en 2 veckor lång uppföljningsperiod eller möjlighet att gå in i en långtidsstudie. Försökspersonerna var 137 män och kvinnor med behandlingsrefraktär depression som var äldre än 65 år. Det primära utfallsmåttet utgjordes av förändring i MADRS-summa från baseline till dag 28. Någon signifikant skillnad i MADRS-summa mellan esketamin och placebogrupper kunde inte etableras. Däremot var andelen responders och remitters högre i esketamingruppen samt högre sannolikhet att förbättras på behandling med esketamin i jämförelse med placebo. Patienterna i behandlingsgruppen upplevdes som mindre svårt sjuka enl CGI-S-skattningar. Var god se tabell 2 för ytterligare information kring studien. En patient drabbades av en höftledsfraktur i samband med studien.
- **SUSTAIN-1** [20]: I denna studie undersökte man huruvida utglesad esketaminbehandling kunde motverka återfall i depression. 705 patienter rekryterades antingen direkt in i studien (efter att man screenat och konstaterat att det inte svarade på sin insatta antidepressiva behandling) eller hade de redan deltagit i en tidigare studie och svarat på tilläggsbehandling med esketamin. Efter en induktions- optimeringsfas randomiserades 297 patienter som svarat på behandling antingen till oförändrad behandling eller till intranasal placebo. Var god se tabell 2 för vidare information kring design. Man kunde i denna studie observera att kombinationsbehandling bestående av esketamin och ett konventionellt antidepressivum ledde till försenade återfall i depression i förhållande till konventionellt antidepressivum och placebo. Biverkningar monitorerades. En försöksperson utvecklade en lakunär infarkt. Sponsorn bedömde att detta inte hade något med den aktiva substansen att göra. Infarkten inträffade i induktionsfasen. Inga allvarliga incidenter rapporterades under upprätthållandefasen. Var god se tabell 3 för mer information.
- **SUSTAIN-2** [21]: Denna studie hade för syfte att utvärdera effekterna av långtidsbehandling med intranasalt esketamin, avseende säkerhet och effekt. Patienterna rekryterades antingen från tidigare fas-III-studier eller nyrekryterades. Responders från de tidigare studierna gick direkt in i en upprätthållandefas med esketamindosering var eller varannan vecka i flexibel dosering. Icke-responders från tidigare studier och nyrekryterade patienter gick igenom en induktionsfas med mer frekvent esketaminbehandling (två gånger i veckan med flexibel dosering) och ett nyinsatt konventionellt antidepressivum (duloxetin, escitalopram, sertralin, venlafaxin) Därefter

gick patienterna in i upprätthållandefasen med fixerad dosering esketamin och konventionellt antidepressivum. Initialt var doseringsfrekvensen av esketamin högre, men sänktes till var eller varannan vecka efter hand. Patienterna monitorerades avseende fysiska och psykiatriska biverkningar, kognitiv prestation och även avseende den antidepressiva effekten. När över 300 patienter fått behandling i sex månader och fler än 100 patienter fått behandling i över tolv månader avslutades studien enligt fördefinierade kriterier. Sammantaget behandlades 802 patienter i studien. Ett bortfall på 320 personer kan konstateras, där 198 avslutade under induktionsfasen, resten under upprätthållandefasen. Ca 90 procent av patienterna var med om någon form av incident. Huvudparten av dessa bedömdes inte som allvarliga. De vanligaste incidenterna inkluderade yrsel (33 procent), illamående (27 procent), illamående och huvudvärk (25 procent i båda fallen). Psykiatriska händelser inkluderade dissociation, ångest och suicidtankar. Fem procent av patienterna fick ett kraftigt ökat blodtryck i samband med administrering av esketamin. Cirka sju procent av patienterna upplevde en allvarlig incident och 77 patienter avslutade studien på grund av sådan. Två dödsfall inträffade under studiens gång, ett på grund av hjärt- och lungsvikt och ett genom suicid. Patienternas intranasala status monitorerades och besvär från området efterfrågades. Ca tio procent av patienterna upplevde någon form av besvär från näsområdet. Fler än 99 procent av patienterna hade normalt status i näsan. MADRS-summan i gruppen sjönk efter induktion och höll sig lägre under upprätthållandefasen. Kognitiv testning påvisade inte någon försämring utav kognitiva funktioner. Var god se tabell 4 för vidare information.

### **Kliniska observanda**

De studieresultat som redovisats ovan talar för en viss effekt av intranasalt esketamin hos en patientgrupp som haft bristande effekt av konventionell behandling. Den kliniska effekten har i TRANSFORM-2 kunna bekräftas men måste betraktas som blygsam. I SUSTAIN-2 ser vi också att en betydande andel screenade patienter varken remitterar eller responderar och fortsätter därefter inte in i upprätthållandefaserna. I SUSTAIN-1 ser man ett gott återfallsprofylax på patienter som svarat på induktionsbehandlingen, men man kan fråga sig hur väl blindningen av placebogruppen kan ha fungerat när de hade erfarenhet av den aktiva substansen. Den aktuella dokumentationen svarar inte på frågor angående risk för tillvänjning och missbruk. Frågor kring hur lång tid en esketaminbehandling kan tänkas fortgå för att upprätthålla respons eller remission behöver också ställas. Frågor om huruvida preparatet kan användas hos personer med bipolära depressioner och med psykotiska inslag i sin depression behöver också framledes besvaras. Det är för närvarande oklart hur esketamins kinetik påverkas av svullen nässlemhinna, som vid förkylning eller allergi. Det är värt att ha i beaktande att de fas III-studier som redovisats i denna rapport i viss utsträckning använt sig av samma försökspersoner när man gör en sammantagen bedömning av säkerhetsdata.

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

**NCT0213301** [22]: Personer med depression samt suicidtankar rekryterades i samband med akutpsykiatrisk vård och randomiserades till placebo eller intranasal esketamin (84 mg eller lägre beroende på biverkningsprofil) i fyra veckor. Patienterna sattes in på konventionell antidepressiv farmakoterapi vid studiestarten, antingen i monoterapi eller kombinerade behandlingar. En statistisk signifikant minskning i MADRS-summa kunde uppmätas 4 timmar efter dos och vid andra tillfällen under studien men inte vid studiens endpoint vid dag 25. Sekundära utfallsmått kunde inte heller bekräfta någon skillnad mellan behandlings- och placebogruppen. Var god se tabell 1 för mer information rörande studieupplägg och övriga detaljer. Patienterna rekryterades i samband med att de själva uppsökte vård, då de uppvisade tecken till svår depression och hade dessutom suicidala inslag. Suicidalitet av allvarlig

karaktär brukar i de flesta studier utgöra ett exklusionskriterium. Den kliniska rekryteringsstrategin av försökspersoner och deras problematik som motsvarar den allvarligaste graden av depressionssjukdomen gör att studien uppfattas som naturalistisk. Esketamin tolererades förhållandevis väl men 5 deltagare i behandlingsgruppen fick avsluta studien pga negativa händelser (agitation, aggression, dålig smak, extrasystolier, yrslighet, dyspné och illamående). För ytterligare information, var god se tabell 1.

En sökning på ClinicalTrials.gov visar att ett antal studier rekryterar för närvarande patienter för deltagande i långtidsstudier, farmakokinetiska studier samt studier hos suicidala försökspersoner, både bland barn och vuxna.

### Andra substanser i pipeline för samma indikation

Enligt clinicaltrials.gov finns det fler läkemedel i fas II- och fas III-studier för behandlingsresistent depression, se nedan.

Substans	Verkningsmekanism	Fas	NCT
MIJ-821	NR2B allosterisk modulator (NAM) antagonist	Fas II planeras	NCT03756129
AXS-05 (dextrometorfan + bupropion)	Hämmar återupptaget av adrenerga transmittorer och dopamin samt fungerar som en antagonist på NMDA-receptorn.	fas III	NCT02741791
REL-107 (dextrometadon)	D-isomeren till metadon. Fungerar som en antagonist på NMDA-receptorn.	fas II	NCT03051256

### Pris

Eftersom preparatet ännu inte är godkänt på någon marknad saknas ännu prisuppgifter.

### Kostnadmässiga och andra konsekvenser för vården

De studier som presenteras i samband med intranasal esketamins lansering avser patienter med terapiresistent depression och samtidigt annan antidepressiv behandling. Terapiresistens vid depression är vanligt förekommande, varför ett stort antal personer skulle kunna bli aktuella för behandling, med höga kostnader som konsekvens. Avsikten med behandlingen är att denna skall ges av vårdpersonal på en behandlingsenhet. Således skulle kostnaderna kunna innefatta läkemedelskostnader men också betydande resurser för att administrera preparatet, då en viss observation av patienter troligtvis oftast kommer att behövas med hänsyn till biverkningsprofilen. Således skulle intranasal esketaminbehandling ställa krav på lokal- och personalresurser.

Om ett samordnat nationellt införande av intranasalt esketamin skulle komma att bli aktuellt skulle troligtvis en obunden läkemedelsinformation riktad till ordinerande läkare samt utbildning av sjuksköterskor i hur patienterna bör övervakas vara nödvändig. Uppföljning av missbruks- och beroendepotential av preparatet torde vara nödvändig vid långtidsadministrering. Även andra långtidseffekter kan komma att behöva följas upp.

### Uppföljningsmöjligheter

Något nationellt register för depressionsbehandling finns idag inte i Sverige.

## **Andra marknader**

Janssen har sökt godkännande för intranasalt esketamin vid FDA (Food and Drug-Administration) för behandling av depression i USA.

## **Troliga framtida försäljningsargument**

Tidigare farmakologiska behandlingsstrategier vid depression har huvudsakligen haft monoaminsystemet som mål och det förefaller troligt att man kommer att framhålla detta särskilt. Studierna har också påvisat effekt och redovisat säkerhetsdata för esketamin i kombination med andra konventionella och vitt använda antidepressiva och studieresultaten blir således lättare att applicera på den kliniska vardagen. Dock har de positiva effekterna inte varit speciellt stora och deras kliniska signifikans är svårvärderad. Det är möjligt att faktum att en äldre population också blivit studerad framhålls särskilt. I denna grupp har inte statistisk signifikant effekt kunnat påvisas men dock har man kunna etablera en säkerhetsprofil. Fler fas-III-studier pågår och deras resultat kommer troligtvis också påverka marknadsföringsstrategin, bland annat hos pediatrika och suicidala patienter.

## **Författare**

Astrid Ecorcheville

ST-läkare Klinisk Farmakologi, Lund, Region Skåne

## **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Jäv föreligger inte.

## Tabeller

TABELL 1: Fas II		
	SYNAPSE	NCT02133001
Studietyyp	Dubbelblindad RCT med delayed phase och placebokontroll	Dubbelblindad RCT, proof of concept
Antal försöksdeltagare	67	68
Inklusionskriterier	Egentlig depression enligt DSM-IV-TR samt terapirefraktäritet, skattad som medelsvår till svår.	Egentlig depression enl DSM-IV-TR med suicidalitet bekräftad i MINI-intervju samt MADRS summa $\geq 22$ p Behov av psykiatrisk slutenvård.
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• suicidala tankegångar</li> <li>• homicidala tankegångar</li> <li>• substansmissbruk</li> <li>• posttraumatiskt stressyndrom</li> <li>• bipolär depression</li> <li>• psykotiska inslag</li> <li>• tvångssyndrom</li> <li>• utvecklingsstörning</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• allvarligt missbruk</li> <li>• bipolärt syndrom</li> <li>• psykotiska inslag</li> <li>• antisocial personlighetsstörning</li> <li>• borderline personlighetsstörning</li> <li>• utvecklingsstörning</li> </ul>
Jämförelsearmar	<p><b>Fas 1:</b> Period 1 - placebo/ 28 mg esketamin/ 56 mg esketamin/84 mg esketamin två ggr i veckan + redan insatt konventionellt antidepressivum</p> <p>Period 2- Rerandomisering av behandlingsrefraktära i placebogruppen enligt ovan.</p> <p><b>Fas 2:</b> Openlabeldesign där patienterna fick esketamin med flexibel dosering efter kliniskt svar.</p>	Standardbehandling med antidepressivum + sjukhusvård och intanasal esketamine (84 mg två ggr i veckan dagar 1-25) Standardbehandling enl ovan och placebo
Uppföljningstid	74 dagar	81 dagar.
Primär utfallsvariabel	Förändring i baseline MADRS-score från dag 1 till åtta i varje period av fas 1.	Förändring i baseline MADRS-score 4 timmar efter första administrering av esketamin/placebo.
Sekundär utfallsvariabel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CGI-S</li> <li>• GAD-7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Förändring i MADRS-score över tid</li> <li>• Suicidalitetsskalor</li> </ul>
Bortfall	10 drog sig ur fas 1. 16 drog sig ur fas 2. 60 individer kunde följas upp.	19
Resultat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MADRS-förändring vid 24 mg (-4,2 och <math>p= 0,02</math>), 56 mg (-6,3 och <math>p= 0,001</math>) och 84 mg (-9,0 och <math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>• Ett signifikant dosresponsförhållande etablerades (<math>P &lt; 0,001</math>).</li> </ul>	Difference of means för MADRS i esketamingruppen jämfört med placebogruppen <ul style="list-style-type: none"> <li>• efter 4 timmar (-5,3 poäng <math>p=0,002</math>)</li> <li>• efter 24 timmar (-7,2 och <math>p=0,015</math>)</li> <li>• efter tre dagar (-7,5 och <math>p=0,015</math>)</li> <li>• efter 11 dagar (-7,5 och <math>p=0,029</math>)</li> <li>• efter 25 dagar (-4,5 och <math>p=0,159</math>)</li> </ul>



**TABELL 2: Fas III**

	<b>TRANSFORM-1</b>	<b>TRANSFORM-2</b>	<b>TRANSFORM-3</b>
Studietyp	Randomiserad, dubbelblind multicenterstudie med placebokontroll	Randomiserad dubbelblind multicenter studie med placebokontroll	Randomiserad dubbelblind studie med placebokontroll
Antal försöksdeltagare	342	223	137
Inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Män eller kvinnor mellan 18 och 64 år</li> <li>• Kronisk eller recidiverande depression</li> <li>• Minst 34 p på IDS</li> <li>• Minst 28 p på MADRS</li> <li>• Terapirefraktäritet (ej svarat adekvat på minst 2 antidepressiva läkemedel)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Män eller kvinnor mellan 18 och 64</li> <li>• Kronisk eller recidiverande depression som är behandlingsrefraktär (ej svarat adekvat på minst två antidepressiva läkemedel)</li> <li>• Depression diagnosticerad med MINI</li> <li>• Minst 34 p på IDS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Män eller kvinnor som är 65 år eller äldre.</li> <li>• Egentlig depression enl DSM-V, antingen som singelepisod eller återfallande förlopp.</li> <li>• Behandlingsrefraktäritet (ej svarat adekvat till minst en och max 8 st antidepressiva i adekvat dos och med adekvat behandlingstid)</li> <li>• IDS- minst 31</li> <li>• MADRS minst 22</li> </ul>
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tid behandling med esketamin, ketamin eller de konventionella antidepressiva i studien</li> <li>• Vagusnervstimulering</li> <li>• Psykotiska inslag</li> <li>• Tvångssyndrom</li> <li>• Autismspektrumstörning</li> <li>• Bipolär sjukdom</li> <li>• Cluster-B-personlighetsyndrom</li> <li>• Klinisk relevant suicidalitet</li> <li>• Kliniskt relevant missbruk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kliniskt relevant missbruk</li> <li>• Nuvarande eller tidigare psykotiska inslag</li> <li>• Nuvarande eller tidigare bipolära drag</li> <li>• Tvångssyndrom</li> <li>• Utvecklingsstörning</li> <li>• Autismspektrumstörning</li> <li>• Cluster B-personlighetsyndrom</li> <li>• Tid behandling med ECT eller ketamin/esketamin eller de aktuella antidepressiva läkemedel utan effekt i den aktuella episoden</li> <li>• Kliniskt relevant suicidalitet eller tankar på att skada andra.</li> <li>• Ej genomgått vagusnervstimulering eller deep brain stimulation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tid behandling med aktuella antidepressiva inkl esketamin utan respons</li> <li>• Ingen respons på ECT i den aktuella episoden</li> <li>• OCD,</li> <li>• Cluster B-personlighetsyndrom</li> <li>• Utvecklingsstörning</li> <li>• ASD</li> <li>• Bipolär sjukdom.</li> <li>• Nuvarande eller tidigare psykotiska inslag.</li> </ul>
Jämförelsearmar	<p>Esketamin 56 mg +nyinsatt antidepressivum (duloxetin/escitalopram/sertralin/venlafaxin)</p> <p>Esketamin 84 mg + nyinsatt antidepressivum</p>	<p>Esketamin (56/84 mg) + nyinsatt antidepressivum (duloxetin/escitalopram/sertralin/venlafaxin)</p> <p>Placebo + ovannämnda nyinsatt antidepressivum.</p>	<p>Antidepressivum (duloxetin/venlafaxin/escitalopram/sertralin) intranasalt ketamin (28/56/84 mg) 2 ggr i veckan i 4 veckor.</p>

	(duloxetin/escitalopram/ sertralin/venlafaxin) Placebo + nyinsatt antidepressivum (duloxetin/escitalopram/ sertralin/venlafaxin)		Antidepressivum (duloxetin/venlafaxin/ escitalopram/sertralin) intranasalt placebo 2 ggr i veckan i 4 veckor.
Uppföljningstid	4+/3 veckors screening och dosupptrappning av läkemedel Icke-responderare till induktionsfas på 4 veckor. Ytterligare 24 veckors uppföljning eller långtidsstudie	4 ± 3veckor screening och observation. 4 veckors induktionsfas. Om respons in i långtidsstudie Om ej respons 24 veckors uppföljningstid.	28 dagar i aktiv behandling.
Primär utfallsvariabel	Förändring i MADRS- summa från baseline till 28 dagar. Parallell gatekeepingupplägg där 84 mg-armen måste vara signifikant för vidare beräkningar.	Förändring i MADRS-summa från baseline till uppföljning efter 28 dagar.	Förändring i summa MADRS-poäng från baseline dag 28.
Sekundär utfallsvariabel	Bland andra: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remission</li> <li>• SDS-förändring från baseline till dag 28</li> <li>• PHQ-9-förändring från baseline till dag 28</li> <li>• CGI-förändring från baseline till dag 28</li> </ul>	Bland andra: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SDS förändring från baseline till dag 28,</li> <li>• PHQ-9 förändring från baseline till dag 28</li> <li>• CGI covariance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andel responders och remitters.</li> <li>• Förändring i CGI mellan baseline och dag 28.</li> </ul>
Bortfall	31 försöksdeltagare	24 försöksdeltagare	16 försöksdeltagare
Resultat	Difference of means för MADRS mellan 84 mg- gruppen och placeboarmen -3,2 (KI -6,88 och -0,45) (p= 0,085) Difference of means för MADRS mellan 56 mg gruppen och placeboarmen -4,1 (KI -7,89 och -0,49) (p ej beräknat)	Difference of means för MADRS mellan placebo och behandlingsarm -4.0 (KI -7,31 och -0,64) (p= 0,010) Sekundära endpoints bedömdes ej som signifikanta	Difference of means för MADRS mellan placebo och behandlingsarm var -3,6 (KI -7,20 och -0,07) (ensidigt p=0,029) Andel remitters i esketamingruppen och i placebogruppen → 17,5% vs 6.7% Andel responders i esketamingruppen och i placebogruppen → 27 % resp 13.3% Odds Ratio att förbättras var 5,3 i esketamingruppen i förhållande till placebo. CGI-scores var mer fordelaktiga i esketaminbehandlade gruppen.

**TABELL 3: Fas III**

<b>SUSTAIN-1</b>	
Studietypp	Randomiserad dubbelblind studie med placebokontroll där patienter som tidigare svarat på behandling med intranasalt esketamin eller naiva patienter som inte svarat på konventionell antidepressiv behandling randomiserades till fortsatt tilläggsbehandling med esketamin eller placebo efter en optimeringsfas.
Antal patienter	705 rekryterades till induktion och optimering (268 individer från tidigare studier). 297 personer kunde randomiseras till interventionsarmarna.
Inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Män eller kvinnor mellan 18 och 64 år.</li> <li>• Egentlig depression, eventuellt återfallande utan nya psykotiska inslag.</li> <li>• Diagnos bekräftad av M.I.N.I-intervju. Minst 29 MADRS-poäng och 34 poäng på IDS.</li> <li>• Terapirefraktäritet (otillräckligt behandlingssvar på minst två eller max 5 konventionella antidepressiva i den aktuella episoden)</li> </ul>
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisk signifikant psykiatrisk komorbiditet inkl missbruk.</li> <li>• Ej responderat till de aktuella studieläkemedlena eller ketamin under den aktuella episoden.</li> <li>• Ej klinisk relevant suicidalitet eller tankar på att skada andra.</li> </ul>
Jämförelsearmar	<p>Konventionellt antidepressivum (duloxetin/escitalopram/sertralin/venlafaxin) + intranasalt esketamin (56/84 mg) var eller varannan vecka efter induktionsfas.</p> <p>Konventionellt antidepressivum (duloxetin/escitalopram/sertralin/venlafaxin) + intranasalt placebo var eller varannan vecka.</p>
Uppföljningstid	Studien fortsatte tills ett förutbestämt antal personer återföll i depression. En planerad interrimanalys utfördes för att kunna etablera om detta inträffat.
Primär utfallsvariabel	Antal återfall i depression efter randomisering, som definierades MADRS-skattning högre än 22 p i två påföljande mätningar eller sjukhusvistelser pga depression eller självmordsförsök
Sekundär utfallsvariabel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pat fick fylla i PHQ-9 och SDS.</li> <li>• En kognitiv analys utfördes.</li> </ul>
Bortfall	408 patienter föll bort pga de inte uppnådde respons eller remission.
Resultat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esketamingruppen hade längre till återfall (remitters p =0,003 och responders p mindre än 0,001).</li> <li>• Mediantiden till återfall kunde ej beräknas i behandlingsgruppen då för få återföll.</li> <li>• Behandling med esketamin minskade risken för återfall med 51 % hos remitters och med 70 % hos responders (HR 0,49 resp 0,3).</li> <li>• Resultatet för kognitiv testning antydde en antingen förbättrad eller oförändrad kognitiv funktion av esketaminbehandlingen.</li> </ul>

<b>TABELL 4: Fas III</b>	
	<b>SUSTAIN-2</b>
Antal patienter	802
Studiedesign	Uppföljningsstudie för monitorering av biverkningar och effekt. Openlabel design. Tidpunkt för avslut enligt fördefinierade kriterier
Patienter	Nyrekryterade patienter och patienter från TRANSFORM-3 (responderare och ickeresponderare)
Antal bortfall	320
Andel patienter upplevt allvarliga händelser	6,9 %
Andel patienter som upplevde någon form av händelse	90,1 %
5 vanligaste händelser	Yrsel (33,9 %) Dissociation (27,4 %) Illamående (24,9 %) Huvudvärk (25,1 %) Sedering (24,9 %)
Andel bortfall pga negativa händelser	9,6 %
MADRS-förändring från baseline till endpoint	-16,4 p

## Referenser

- [1].<sup>1</sup> McGirr A et al, "A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trials of Ketamine in the Rapid Treatment of Major Depressive Episodes" *M, Psychological Medicine*, vol 45, pp 693-704, 2015.
- [2]. Xu Y et al, "Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Journal of Neuropsychopharmacology*, vol.19, no. 4, pp 1-15, 2016.
- [3]. 2015, "Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults (Review), The Cochrane Library, 20181101.
- [4]. 2015 "Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in bipolar disorder in adults (Review), The Cochrane Library, 20181101
- [5].<sup>1</sup> Wilkinsson ST et al "The Effect of a Single Dose och Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis", *American Journal och Psychiatry*, vol 175, no. 2, Feb., pp 150-158, 2018.
- [6]. Zanos P et al, "Ketamine and Ketamin Metabolite Pharmacology: Insights Into Therapeutic Mechanisms", *Pharmacological Reviews*, vol. 70, Jul., pp 621-660, 2018.
- [7]. Morgan CJA et al, "Long-term Effects of Ketamine: evidence for a Persisting Impairment of Source Memory in Recreational Users", *Drug and Alcohol Dependence*, vol 75, pp. 301-308, 2004.
- [8]. Morgan CJA et al, "Beyond the K-hole: a 3-Year Longitudinal Investigation of the Cognitive and Subjective Effects of Ketamine in Recreational Users Who Have Substantially Reduced Their Use of the Drug", *Addiction*, vol.99, pp. 1450-1461, 2004.
- [9]. Zanos P et al, "NMDAR Inhibition.Independent Antidepressant Actions of Ketamine Metabolites", *Nature*, vol. 533, no. 7610, pp481-486, 2016.
- [10]. Singh JB et al, "Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study", *Biological Psychiatry*, vol. 80, Sept., pp 424-431, 2016
- [11]. Correia-Melo et al, "Comparative Study of Esketamine and Racemic Ketamine in Treatment-Resistant Depression", *Medicine*, vol 97, no 38, e12414.
- [12]. Yang C et al, "R-ketamin: A Rapid-Onset and Sustained Antidepressant Without Psychotomimetic side Effects", *Translational Psychiatry*, vol. 5, e632;doi10.1038/tp.2015.136, 2015.
- [13]. 2015, "Öppna jämförelser- Hälso- och sjukvård vid kroniska sjukdomar", Socialstyrelsens hemsida, 181023
- [14]. Rush AJ et al, "Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report", *American Journal of Psychiatry*, vol 163, no 1, pp.1905-1917, 2006.

- [15]. 2017, "Nationella riktlinjer för vård av depression och ångestsjukdomar", Socialstyrelsens hemsida, 181010
- [16]. Daly et al, "*Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression- A Randomized Clinical Trial*" JAMA Psychiatry, doi:10.1001/jamapsychiatry.20173739, 2017
- [17]. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, Vitagliano D, Blier P, Fava M, Liebowitz M, Ranvindran A, Gaillard R, van den Aamele H, Manji H, Hough D, Drevets WC, Singh JB. Randomized, double-blind study of fixed-dosed intranasal esketamine plus oral antidepressant vs. active control in treatment-resistant depression. Poster presenterad på: 9<sup>th</sup> Biennial Conference of the International Society for Affective Disorders, Houston Mood Disorders Conference, 180921. Houston, USA.
- [18]. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, Mazzucco C, Hough D, Thase ME, Shelton R, Molero P, Vieta E, Majbouj M, Manji H, Drevets WC, Singh JB. Randomized, double-blind study of flexibly-dosed intranasal esketamine plus oral antidepressant vs. active control in treatment-resistant depression. Postern presenterad på: 2018 Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 180508. New York, USA.
- [19]. Ochs-Ross R, Daly EJ, Lane R, Zhang Y, Lim P, Foster K, Hough D, Manji H, Drevets WC, Sanacora G, McShane R, Gaillard R, Singh JB. Efficacy and safety of intranasal esketamine plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression. Presenterad på: 2018 Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 180508. New York, USA.
- [20]. Daly EJ, Trivedi M, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, Lane R, Lim P, Duca AR, Hough D, Thase ME, Zajecka J, Winokur A, Divacka I, Fagiolini A, Cubala WJ, Bitter I, Blier P, Shelton RC, Molero P, Manji H, Drevets WC, Singh JB. A randomized withdrawal, double-blind, multicenter study of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant for relapse prevention in treatment-resistant depression. Presenterad på: 2018 Annual meeting of the American Society of Clinical Psychopharmacology, 180530. Miami, USA.
- [21]. Wajs E, Aljuisio L, Morrison R, Daly E, Lane R, Lim P, Holder R, Sanacora G, Young AH, Kasper S, Suleiman AH, Li C, Paik J, Manji, H, Hough D, Drevets W, Singh J. Long-term safety of esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: phase 3, open-label, safety and efficacy study. Presenterad på: The International College and Neuropsychopharmacology 31th World Congress, 180618&180619. Wien, Österrike.
- [22]. Canuso et al, "*Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study*", American Journal of Psychiatry, vol 175, no. 7, pp 620-630, 2018