

Öppet brev till Tandvårds- & läkemedelsförmånsverket, TLV, från patientföreningen Equal:

## **TLVs bedömning av Spravato utsätter patienterna för risker och skattebetalarna för framtida miljardkostnader**

TLV är en statlig myndighet som beslutar vilken tandvård, vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i högkostnadsskydden. TLVs bedömningar ligger till grund NT-rådets bedömningar. Rådet för nya terapier, NT-rådet, är en expertgrupp med representanter för Sveriges regioner. NT-rådet har mandat att ge rekommendationer till landets regioner om användning av vissa nya läkemedel, oftast sådana som används på sjukhus. Man kan alltså lugnt säga att TLVs underlag är avgörande för NT-rådets beslut. Vi har granskat TLVs underlag och finner så många märkligheter, osakligheter och felaktigheter att det enda rimliga är att TLV gör om sitt arbete. Gör om och gör rätt.

**Ert arbete i denna tappning utsätter patienter för stora risker och skattebetalarna för miljardkostnader för ett ämne som är lika effektivt som vatten mot depression.**

### **Behandlingseffekten**

Behandlingseffekten jämfört med vattenspray är utvärderad i tre randomiserade kontrollerade studier.

Två studier visade ingen statistiskt signifikant mellan esketaminspray och vattenspray.

Den tredje studien visade en statistiskt signifikant skillnad i en depressionskala, men så obetydlig att den knappast har verklig betydelse. Förbättringen bedömdes som lika stor i bägge grupperna enligt en förbättringsskala.

Det riktiga är att nämna detta och att konstatera att det är någon verklig skillnad i effekt mellan esketaminspray och vattenspray.

***Men istället lyfter TLV (sid 17) enbart fram den tredje studien som om den skulle visa ett bättre resultat för esketaminspray i allmänhet. Här har TLV visat osaklighet och döljer det verkliga förhållandet. TLV borde ha gjort en hälsoekonomisk bedömning på placeboalternativet eftersom det inte fanns någon kliniskt relevant skillnad.***

### **Minskning av återfall**

Företaget presenterar en studie där deltagare som uppnått god effekt med esketamin delas upp i en grupp som slutar tvärt och en som fortsätter. Där hittades en statistisk skillnad i återfall men det visade sig att denna enbart berodde på ett helt avvikande resultat vid en av många studieplatser. När detta avvikande resultat togs bort så fanns ingen skillnad mellan grupperna. Det är alltså fel att säga att det finns en skillnad mellan esketamin och vattenspray vad gäller återfall.

***TLV köper helt okritiskt (sid 17) företagets analys av denna studie, trots att svagheten är väl känd. Härmed visar TLV osaklighet och brist på självständig bedömning.***

### **Biverkningar**

Företaget hävdar enligt TLV att biverkningar bara kommer i början av behandlingen och patienterna sedan vänjer sig. Det som presenteras som biverkningar är de flesta fall rena ruseffekter som att känna sig full, överklig, yr, onormal, snurrig, trött, hallucinerande, bedövd och inte uppleva sin kropp. Allt detta är en beskrivning av effekten av ett narkosmedel strax innan narkotisk förlust av medvetandet inträder. Esketaminbehandlingen är en "nära sövning"-behandling så dessa effekter hör till det tillståndet. Esketamin har starkare effekt än ketamin som är en blandning av erketamin och esketamin. Läkemedelsverket skriver: " Vid induktion av generell anestesi ges 0,5 till 1 mg esketamin/kg intravenöst eller 2 till 4 mg/kg intramuskulärt." Det innebär 35 -70 mg ketamin till en person på 70 kilo för sövning. Dosen esketamin är 54 eller 84 mg per rustillfälle, det vill säga dosen är

nära den som gäller för sövning, men förstås är upptaget i näsan och lungorna inte lika effektivt som när ketamin ges direkt i blodet så därför blir patienterna inte sövda av de doser som ges.

Det ibland mycket kraftigt ökade blodtrycket kan ge stroke eller hjärtinfarkt och i företagets studier fanns det två sådana fall men inget i gruppen med vattenspray. Läkemedelsverket varnar för att ketamin vid narkos kan ge ökat tryck i hjärnan, något som kan vara farligt.

De allvarliga biverkningarna vid längre behandling blir helt borttrollade i denna presentation.

I företagets uppföljningsstudie, där bara 150 av 800 deltagare fullföljde ett år, visades bland annat att 36% fick besvär med urinvägarna. Det är väl känt att ketamin kan ge allvarliga skador på urinblåsan.

Det är vidare väl känt från ketaminbruk att psykiska biverkningar som ångest, hallucinationer och självmordstankar kan komma dagar och ibland veckor efter ett ketaminrus. Detta fenomen beskrivs även i FDAs genomgång. Detta är så kallade återtrippar. Med kännedom om dessa fenomen så måste vi ta de farliga biverkningarna i företagets studier på allvar. Tre deltagare som fick esketaminspray tog sitt liv men i gruppen med vattenspray var det ingen. Detta är en extremt stark varningssignal.

En deltagare i gruppen som fick esketaminrus dog i en trafikolycka en tid efter ruset. Deltagarna som fick esketaminrus ledsagades alltid av personal till sitt hem. Men i förslagen till behandling med esketamin i den svenska vården finns ingen sådan försiktighet. Inga vettiga människor skulle framföra ett fordon i trafiken samma dag som hen har blivit sövd. Det är en stor risk att låta de som fått esketaminrus framföra fordon under samma dag. Så här skriver läkemedelsverket om Ketamin: "Efter poliklinisk anestesi bör patienten ledsagas hem, och patienten bör avstå från alkohol under de närmaste 24 timmarna."

Patienterna skall övervakas två timmar på mottagningen eller sjukhuset under och efter ruset. Efter ruset passar det nog inte att gå tillbaks till jobbet. Man bör alltså räkna med en halv till en hel dags frånvaro från arbetet för varje rustillfälle.

Slutligen går det inte att undvika frågan om missbruk. För en del patienter kan sannolikt esketaminruset föda ett beroende. Även om esketaminsprayen förvaras så att den är svår att komma åt så kan ett liknande rus fås genom inköp av ketamin på den illegala marknaden. Vi ser här en direkt parallell till opioidepidemin där opiumpreparat skrevs ut till patienter som blev beroende och sedan gick över till heroin.

***TLV ansluter sig okritiskt till företagets presentation av biverkningar (sid 25) som övergående ruseffekter. TLV brister i saktighet när de inte i sin kalkyl räknar med dödsfall i självmord, trafikolyckor, hjärtinfarkter, stroke, missbruk samt sjukvårdsbehov på grund av urinvägsbesvär. Utifrån de rapporterade biverkningarna kan vi beräkna antalet självmord till 150, död i hjärtkärlsjukdom till 100 och trafikolyckor till 50 per 100 000 patienter. Till detta tillkommer frånvaro från arbetet.***

### **Tid för behandling**

TLV använder Janssens uppgifter om nio månader för en behandling. Men det finns ingen forskning som anger när behandlingen skall anses avslutad, så det är mycket möjligt att behandlingen fortsätter under mycket längre tid. Så har det varit med antidepressiva mediciner, först skulle de användas tre till sex månader, sedan allt längre tid för "att förebygga återfall". Så kan det mycket väl bli även med esketamin. Företaget uppger i rapporten att en del patienter fortsatt under tre år, så det är troligt att en grupp patienter kommer att fortsätta med rusen under längre tid. I läkemedelsverkets anvisning talas det om två månaders behandling med ett rus två gånger i veckan och sedan underhållsdos med ett rus varje eller varannan vecka.

***Även på detta område sväljer TLV okritiskt företagets uppgifter.***

### **Vilka patienter anses vara aktuella för esketamin?**

Esketamin är enligt företaget tänkt att användas för en grupp som har måttlig till svår depression och som inte blivit bättre av två antidepressiva preparat. Dessa kallas i TLVs analys för TRD (Treatment Resistant Depression). Men det är inte korrekt att använda termen TRD. De människor som får beteckningen TRD har inte fått hjälp, kanske till och med blivit sämre, av flera omgångar psykofarmaka. Dessa människor har inte någon "resistens" mot psykofarmaka, att tala så innebär en felaktig jämförelse med antibiotika, utan de har helt enkelt fått en dålig behandling. TRD tar inte heller hänsyn till psykoterapeutiska behandlingar. Ett modernare begrepp är Difficult to Treat Depression (DTD) det vill säga depression som inte blivit bra av den behandling som har erbjudits. ***TLV har inte problematiserat begreppet TRD som ju håller sig enbart inom farmakologiska effekter och har därmed accepterat företagets verklighetsbeskrivning istället för ett bredare mer korrekt begrepp.***

### **Hur många patienter är aktuella för esketamin?**

Det är svårt att ange exakta tal utan det rör sig om ett spann mellan maximalt och minimalt antal fall. Företaget talar i sitt pressmeddelande om att var tredje patient som tar antidepressiva inte får någon effekt. Enligt den engelska myndigheten för riktlinjer i vården, NICE, är det mellan 10 och 30 procent av de som har depression som inte blir bättre med minst två olika antidepressiva. Den siffra som anges i TLVs bedömning är 15 procent. Vi vet att antidepressiva i Sverige används av en miljon människor. Om vi räknar på dessa siffror så skulle mellan 300 000 och 100 000 personer kunna vara aktuell för behandling med esketamin i vårt land.

Patienterna som lider av depression och som får antidepressiv medicin återfinns både i primärvården och specialistpsykiatrin. Alla som tar antidepressiva är inte deprimerade utan har det för andra orsaker som exempelvis premenstruell spänning

Sammanfattningsvis så är det svårt att veta exakta hur många som skulle kunna få behandling med esketamin men siffran beräknas ligga mellan 300 000 och 100 000 människor.

***Men i utredningen har företaget angett den låga siffran om 27 000 patienter, ett sätt att dölja kommande kostnader för regionerna, och denna siffra har TLV svält utan kritik.***

### **Läkemedelskostnaden**

Esketamin ges i två olika doser, antingen 56 mg eller 84mg. I den studie där det förekom justering av dosen så var fördelningen ungefär 50/50 under intensivbehandling och gick sedan i underhållsfasen upp till 70% med den högre dosen. Kostnaden för esketamin är 4000 för 56 mg och 6000 för 84 mg. Om vi räknar konservativt med 50/50 i fördelning av högre och lägre dos så får vi en kostnad i genomsnitt per rus på 5000.

Läkemedelsverket anger att det skall vara två månader först med behandling två gånger i veckan (80 000 kronor) och sedan underhållsbehandling varje eller varannan vecka. I företagets och TLVs dokument talas om en behandling på sammanlagt nio månader. Då får vi för alternativet med ett rus varje vecka en totalkostnad på 220 000 kronor. Om i stället räknar med ett rus varannan vecka efter de inledande två månaderna så blir kostnaden 150 000 kronor. Genomsnittet blir 185 000 kronor. Den summan använder vi i fortsättningen.

Vi kan utifrån hur många som beräknas få preparatet (300 000 eller 100 000 personer) räkna med en högre och en lägre läkemedelskostnad för samhället (skattebetalarna). Den högre kostnaden blir 55,5 miljarder kronor och den lägre 18,5 miljarder kronor. Till detta kommer andra kostnader.

### **Andra kostnader**

Till läkemedelskostnaden tillkommer kostnader för personal, lokaler, biverkningar, dödsfall, trafikolyckor och frånvaro från arbetet.

Sammanfattningsvis visar TLV i sin analys får en för låg medicinkostnad, missar många tillkommande kostnader, räknar antalet för patienter för lågt och försummar att göra en egen seriös bedömning av kostnaden för allvarliga biverkningar. De har bara tagit företagets uppgifter rakt av. TLVs analys

präglas därmed av en osaklighet som inte bör föreligga hos en myndighet som skall ha ansvar för människors hälsa och liv.

***Vi önskar och begär att TLV gör om sin analys och även räknar hälsoekonomi på alternativet med vattenspray och två timmars kontakt med personal vid varje behandlingstillfälle.***

***För föreningen Equal***

***Per Sternbeck, föreningssekreterare  
[info@equalsthlm.se](mailto:info@equalsthlm.se), 0707-972029  
[www.equalsthlm.se](http://www.equalsthlm.se)***