



Fra: Hans Halse, seniorrådgiver Enhet for sikkerhet **Saksnr.:** 20/05101
Til: Margrethe Sørgaard, enhetsleder Enhet for sikkerhet og EMOL **Dato:** 17.6.2020

Kopi til:

OPPSUMMERING AV HØRINGSSVAR – FORSLAG TIL UTLEVERINGSBESTEMMELSE (UB) FOR ESKETAMIN NESESPRAY, ATC- GRUPPE N06A X27 – ANDRE ANTIDEPRESSIVER

Innledning

Legemiddelverket kan, ifølge forskrift om legemidler § 7-4, bestemme at et legemiddel skal ha begrenset utlevering **1**, **2**. Apotek har plikt til å påse at kravene til utlevering er oppfylt for legemidler med utleveringsbestemmelser jf. rekvirering- og utleveringsforskriften § 8-4 **3**. For at det skal være mulig for apotek å oppfylle sin plikt til dette må bestemmelsen inneholde krav som apotekpersonalet kan håndtere.

Før beslutning om innføring, endring eller fjerning av utleveringsbestemmelser skal forslaget høres offentlig. Høringsforslaget ble sendt ut 03.04.2020 med høringsfrist 01.06.2020.

Bakgrunn

Det er gitt markedsføringstillatelse for et preparat i denne ATC-gruppen: Spravato 28 mg nesespray oppløsning «Janssen-Cilag International NV». (Preparatet er pr april 2020 ikke markedsført i Norge.) Det er godkjent til bruk ved behandlingsresistent klinisk depresjon og er klassifisert som A-preparat, en klassifisering som gjelder for legemidler som har et misbrukspotensiale og er sterkt vanedannende (som for eksempel morfin, andre sterke smertestillende midler mm).

Fullstendig indikasjonordlyd er:

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.

Kort om virkemåte:

Esketamin er S-enantiomeren av racemisk ketamin. Det er en ikke-selektiv, ikke-kompetitiv antagonist av N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptoren, en ionotrop glutamatreseptor. Ved NMDA-reseptorantagonisme gir esketamin en forbigående økning i glutamatfrisetting som medfører økning i stimulering av α -amino-3-hydroksy-5-metyl-4-

¹ Forskrift om legemidler §7-4

² Legemiddelverkets hjemmesider om utleveringsbestemmelser: <https://legemiddelverket.no/import-og-salg/utlevering-og-salg-i-apotek/utleveringsbestemmelser#legemidler-utenom-antibiotika>

³ Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler §8-4



isoksazolpropionsyrereseptoren (AMPA), og påfølgende økning av nevrootrop signaldannelse som kan bidra til gjenoppretelse av synaptisk funksjon i disse hjerneregionene som er involvert i reguleringen av humør og emosjonell atferd.

Vilkår for markedsføring

Spravato fikk markedsføringstillatelse etter søknad i EUs sentrale prosedyre, og i henhold til EØS-avtalen har Statens legemiddelverk gitt tilsvarende tillatelse i Norge. Fullstendig forskriferinformasjon er gitt i godkjent preparatomtale (SPC - Summary of Product Characteristics) og ligger som vedlegg I i denne lenken:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_no.pdf Her ligger også pakningsvedlegget (vedlegg III B) samt vilkårene som er gitt ved utstedelsen av markedsføringstillatelsen (vedlegg II D).

EU-kommisjonen har gitt visse vilkår for markedsføringstillatelsen, disse gjelder følgelig også for Norge. Vilkåret skal redusere faren for misbruk ved at det etableres et distribusjonssystem som forhindrer dette.

Vilkåret er gitt i vedlegg II D til markedsføringstillatelsen under overskriften «Andre risikominimeringsaktiviteter»(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_no.pdf):

«Før lansering av Spravato i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innhold og format for opplæringsmateriellet og programmet for kontrollert utlevering (CAP - Controlled Access Programme), inkludert kommunikasjonsmedia, distribusjonsmetoder og eventuelle andre aspekter ved programmet, med nasjonal kompetent myndighet (NCA).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at det i hvert medlemsland hvor Spravato markedsføres, iverksettes et CAP for å forebygge/minimere den viktige identifiserte risikoen for legemidelmisbruk.

Spravato er tiltenkt å administreres av pasienten selv under direkte tilsyn av helsepersonell, og skal utleveres til klinikken hvor administrasjonen finner sted, som avtalt på medlemslandsnivå, basert på lokale juridiske krav og/eller systemer for lokalt helsevesen. Når administrasjonen er tiltenkt polikliniske pasienter, skal den kun foregå i omgivelser hvor pasienten får nødvendig oppfølging.

Spravato kan indusere forbigående sedasjon, dissosiative- og persepsjonsforstyrrelser og/eller hypertensjon. Pasienter skal derfor overvåkes av helsepersonell under og etter hver behandlingsrunde, inkludert en vurdering for å fastslå om pasienten anses klinisk stabil og klar for hjemreise. Hos pasienter med klinisk signifikante eller ustabile kardiovaskulære eller respiratoriske tilstander skal Spravato administreres i lokaler hvor nødvendig utstyr for gjenoppliving, samt helsepersonell med erfaring innen hjerte-lungeredning, er tilgjengelig.»

Forslag til program for kontrollert utlevering i Norge

For Norges del anses en utleveringsbestemmelse som hindrer at preparatet kan leveres direkte til pasient, men at det kun skal leveres fra apotek og direkte til behandlingssted, å oppfylle kravet. Utleveringsbestemmelser håndheves av apotek. Bestemmelsen må formuleres slik at



den alltid kan kontrolleres og håndteres av apotekpersonalet.

Forslag til utleveringsbestemmelse:

«Kan kun utleveres direkte til behandlingsstedet. Må ikke utleveres direkte til pasient».

Høringsinstansene var:

LMI

Janssen-Cilag

Apotekforeningen

Helse- og omsorgsdepartementet

Helsedirektoratet

Rådet for psykisk helse

Legeforeningen

FHI

Funksjonshemmedes fellesorganisasjon

Norsk psykiatrisk forening (Npf)

Norsk forening for allmennmedisin

Norsk barne- og ungdomspsykiatrisk forening (Legeforeningen)

Norsk nevrologisk forening (Legeforeningen)

Norsk forening for rus- og avhengighetsmedisin (Legeforeningen)

Norsk samfunnsmedisinsk forening (Legeforeningen)

Norges Farmaceutiske Forening

Farmasiforbundet

Norske Sykehusfarmasøytters Forening

RELIS

Giftinformasjonen (FHI)

Norsk psykologforening

Norsk Pasientforening

Landsforeningen for forebygging av selvskading og selvmord

Mental Helse

Rådet for psykisk helse

Helse Vest RHF

Helse Midt-Norge RHF

Helse Nord RHF

Helse Sør-Øst RHF

Ved høringsfristens utløp var det mottatt 11 svar, disse ligger på saksnr 20/05101.

Kort oppsummering av det enkelte hørings svar

Sykehuset Innlandet, saksnummer 20/05101-2



Støtter forslaget, og legger til:

«Vi forutsetter at forskrivning, finansiering og regler for koding av administrasjon vil bli gjort rede for før eventuell markedsføring og innføring av medikamentet i Norge.»

Helse Bergen, Haukeland universitetssykehus, saksnummer 20/05101-3

Støtter forslaget.

Farmasiforbundet 20/05101-4

Støtter forslaget.

Sykehuset i Vestfold HF, Klinikk psykisk helse og avhengighet, saksnummer 20/05101-5

Støtter forslaget, men presiserer samtidig at:

«Å ta i bruk esketamin neseppray som regulær behandlingsmetode ved behandlingsresistent depresjon vil medføre endrete rutiner for pasientbehandling i psykiatriske poliklinikker og nevneverdige kostnader. Det er dermed av stor viktighet at observasjonstiden defineres nærmere mtp. innhold og varighet og at dette tas hensyn til i den pågående nasjonale metodevurdering»

Apotekforeningen, saksnummer 20/05101-6

Støtter ikke forslaget, og konkluderer slik:

Apotekforeningen kan ikke støtte forslaget til utleveringsbestemmelse for Spravato. Apotekforeningen vil sterkt fraråde at det tillates å rekvirere dette legemidlet på resept. Det er kun bestilling ved bruk av rekvisisjon og levering direkte fra apotek til behandlingssted som vil kunne fungere godt i praksis. Legemidlet er trolig ikke egnet for bruk i allmennlegepraksis. Behandlingssted må defineres nærmere.

Apotekforeningen er etter uttalelsen spurt om hvordan behandlingssted bør utformes for at bestemmelsen enkelt skal kunne håndheves og har kommet med følgende forslag *«Skal kun utleveres etter rekvisisjon fra sykehus»*.

Helsedirektoratet , saksnummer 20/05101-7

Ønsker at bestemmelsen endres slik: *«utlevering bør kun skje til offentlige institusjoner/avdelinger. Private uten avtale bør ikke kunne få det utlevert, heller ikke privatpraktiserende avtalespesialister.»*

På forespørsel har direktoratet utdypet uttalelsen sin:

Det at esketamin er tiltenkt å tas under direkte tilsyn av helsepersonell og at det skal skje i omgivelse hvor pasienten får nødvendig oppfølging, tilsier at en privatpraktiserende psykolog/psykiater (med eller uten hjemmel) ikke kan rekvirere det. Samtidig er legemidlet 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. Videre er esketamin et legemiddel i reseptgruppe A. Alvorlig depresjon uten respons på behandling er ikke en tilstand en privatpraktiserende spesialist bør behandle alene.

Norske Sykehusfarmasøytters Forening, saksnummer 20/05101-8



Støtter forslaget.

Helse Midt-Norge RHF, saksnummer 20/05101-9

Støtter forslaget.

Norges Farmaceutiske Forening (NFF), saksnummer 20/05101-10

Foreningen foreslår at teksten endres slik: «Skal kun utleveres til (sykehusavdeling eller institusjon innen) spesialisthelsetjenesten etter rekvisisjon fra spesialist i psykiatri. Kan kun utleveres direkte til behandlingsstedet. Må ikke utleveres direkte til pasient».

Folkehelseinstituttet, saksnummer 20/05101-11

Ønsker at det gis mulighet til videre epidemiologisk forskning på individnivå ved at forskrivningen blir registrert som resept på apotek før utsending til institusjon og derved blir registrert på personnivå i Reseptregisteret. Bestemmelsen foreslås endret slik: «Kan kun utleveres direkte til behandlingsstedet etter at resepten blir registrert i apotek. Må ikke utleveres direkte til pasient»

Universitetssykehuset Nord-Norge HF, Diagnostisk klinikk, RELIS 20/05101-12

Støtter forslaget.

Vurdering av høringsinnspillene

Apotekforeningen, Helsedirektoratet og Norges Farmaceutiske Forening kommentarer tilsier at behandling må foregå i spesialisthelsetjenesten, og at behandlingssted må presiseres.

Bruken av ordet «rekvirere» innebærer at preparatet kun skal leveres rekvireringssted, det er derfor ikke nødvendig å ha med tilføyelsen «må ikke utleveres pasient»,

Ordningen Folkehelseinstituttet foreslår kan skape en uklarhet mellom begrepene resept og rekvisisjon.

Anbefaling

På bakgrunn av høringsinnspillene og interne diskusjoner anbefales følgende utleveringsbestemmelse for esketamin nespray, ATC-kode N06A X27: «**Skal kun utleveres etter rekvisisjon fra sykehus**».

Esketamin nespray (Spravato) er enda ikke markedsført. Det foreslås at bestemmelsen implementeres 1.august 2020.