

Medicinrådets protokol for revurdering vedrørende esketamin til behandling af behandlingsresistent depression hos voksne



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel Medicinrådet undersøger, den behandling Medicinrådet sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -sektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	16. marts 2021
Dokumentnummer	107913
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Introduktion	4
2.1	Behandlingsresistent depression hos voksne	4
2.2	Esketamin.....	5
2.3	Nuværende behandling	6
3.	Kliniske spørgsmål	7
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Effektmål	8
3.3.1	Kritiske effektmål	10
3.3.2	Vigtige effektmål	11
4.	Litteratursøgning	12
5.	Den endelige ansøgning.....	13
6.	Evidensens kvalitet	15
7.	Andre overvejelser	16
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	16
9.	Referencer	17
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
11.	Versionslog	21

©Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 16. marts 2021



1. Begreber og forkortelser

EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HDRS	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	<i>International Classification of Diseases and Related Health Problems-10</i>
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MADRS:	<i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>
MDD:	<i>Major Depressive Disorder</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MSM:	<i>Maudsley Staging Method</i>
NaSSA:	Hæmmere af adrenerge receptorer
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMDA:	N-methyl-D-aspartat
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	Relativ risiko
SNRI:	Serotonin-/noradrenalingenoptagelseshæmmer
SSRI:	Serotoningenoptagshæmmer
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



TCA: Tricykliske antidepressiva

2. Introduktion

Medicinrådet har tidligere i 2020 vurderet esketamin (Spravato) til behandlingsresistent depression. Denne protokol er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en ny foreløbig ansøgning fra Janssen-Cilag, som ønsker, at Medicinrådet revurderer esketamin i kombination med et SSRI eller SNRI til voksne med behandlingsresistent depression, som ikke har responderet på mindst to forskellige behandlinger med antidepressiva i den aktuelle moderate til svære depressive episode. Baggrunden er fremkomsten af nye data. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 18. december 2020. Janssen Cilag fik markedsføringstilladelse i EU den 18. december 2019.

2.1 Moderat til svær unipolar depression hos voksne

Moderat til svær unipolar depression, eller Major Depressive Disorder (MDD), vil ifølge WHO inden for en tidsramme af 20 år være blandt de to mest belastende sygdomme i verden, hvad angår sygdomsbyrde og økonomiske konsekvenser for samfundet. I Danmark anslås prævalensen af moderat til svær depression blandt voksne at være ca. 3 % svarende til ca. 111.000 voksne individer [1,2]. Det skønnes, at kun 65,3 % af disse, svarende til ca. 72.400 voksne individer, bliver diagnosticeret og kan komme i behandling [2]. Ca. 14 %, svarende til ca. 10.100 voksne individer, har ikke en tilfredsstillende effekt af behandlingen [2,3] og er mulige kandidater til behandling med intranasal esketamin. En mindre andel af disse vil dog i praksis ikke blive tilbudt behandlingen, fordi de er særligt sårbare (typisk ved høj alder i kombination med somatisk komorbiditet) eller pga. misbrug, psykiatrisk- eller somatisk komorbiditet i øvrigt.

Depression viser sig på mange måder, men præsenterer sig typisk med symptomer som en følelse af at være trist og træt over længere tid, manglende selvværd, isolations-tendens, selvbeprejdelse, nedsat eller øget appetit, tab af livslyst og måske selvmordstanker eller -planer [4]. I alvorlige tilfælde kan der være psykotiske symptomer i form af hallucinationer og vrangforestillinger [4].

Depression inddeles i mild, moderat og svær depression. Patienter med svær depression har en overhyppighed af selvmord, og tilbagefald er hyppige og forekommer med stigende frekvens afhængigt af, hvor mange depressioner man tidligere har haft [5]. Nogle får kronisk depression, hvor de depressive symptomer fortsætter igennem flere år [4]. Depression ses ofte sammen med andre psykiske lidelser som f.eks. angst og personlighedsforstyrrelser og kan optræde parallelt til alvorlige fysiske lidelser som f.eks. diabetes, kræft og hjertesygdom [4]. Herudover er misbrugsproblemer også almindeligt hos patienter med svær depression [4].

Depression kan udløses af længerevarende somatisk sygdom, stress, tab af nærtstående og eksistentielle kriser, men ofte er de udløsende faktorer ukendte. Genetisk prædisposition og personlighedsmæssige disponerende forhold bidrager til at øge risikoen for sygdommen [4]. Den nuværende medicinske behandling virker bl.a. ved at regulere signalstofferne serotonin og noradrenalin i hjernen. En stigende mængde evidens



indikerer desuden, at dysregulering af glutamatsignaleren i hjernen også kan være involveret i depression [6].

Nogle patienter responderer ikke på den nuværende medicinske behandling og beskrives som havende behandlingsresistent depression. Definitionen af denne population er varierende. Ifølge Sundhedsstyrelsen omfatter behandlingsresistent depression voksne patienter over 18 år (både ambulante og indlagte) med moderat til svær depression, diagnosticeret efter ICD-10 (WHO's diagnoseliste) kriterier eller er vurderet behandlingsresistent på *Rating Scale for Treatment-Resistant Depression*, f.eks. *Maudsley Staging Method* (MSM) [7,8].

Hvis patienten med depression tidligere har haft maniske eller hypomane episoder, betegnes depressionen som en bipolar depression, der er led i en bipolar lidelse. En andel af patienterne med behandlingsresistent depression vil have en ikkediagnosticeret bipolar depression, hvor de senere i forløbet vil udvikle mani eller hypomani [5,9].

2.2 Esketamin

Esketamin, eller s-ketamin, er ét af to spejlmolekyler af ketamin (s- og r-ketamin). Brugen af s-ketamin fremfor r-ketamin forventes at øge specificiteten og derved mindske bivirkninger ved brug [10]. Esketamin udøver sin effekt i hjernen via N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptoren, der er et modtagermolekyle for glutamat. Glutamat frigives normalt som et signalmolekyle i kontaktfladen mellem nerveceller i hjernen. Esketamin leder til en forbigående forøgelse i frigivelsen af glutamat, som trinvist fører til en forøgelse i neurotrofisk signalering, der er essentiel for nervecellernes funktion og overlevelse [6,11,12]. Dette antages at bidrage til at genoprette funktionen i hjerneområder involveret i reguleringen af affektiv og emotionel adfærd [6,11,12]. Esketamin, som ketamin, har dissociative effekter, der typisk efterlader brugeren med en følelse af at forlade kroppen [10]. Andre psykotomimetiske effekter er også beskrevet.

Til behandlingen af behandlingsresistent depression hos voksne er esketamin udviklet som en nasal formulering [2]. Den intranasale administrationsvej er forbundet med en hurtig indsættende effekt, hvor det kan tage flere uger at opnå en ønsket effekt med de traditionelt anvendte orale antidepressiva [2]. Esketamin har været administreret i kliniske forsøg som monoterapi og som add-on terapi med antidepressiva [13–15]. Behandlingen omfatter en induktionsfase med esketamin to gange ugentlig fra uge 0-4, startende med 28 mg eller 56 mg (afhængigt af alder, effektivitet og tolerabilitet) nasal esketamin plus nyligt initieret daglig oralt antidepressivum, som ikke har indgået i behandling tidligere, på dag 1 efterfulgt af administration med 28 mg, 56 mg eller 84 mg esketamin plus nyligt initieret daglig oralt antidepressivum ved efterfølgende behandling [2]. Efter induktionsfasen følger en vedligeholdelsesbehandling med nasal esketamin 56 mg eller 84 mg én gang ugentlig fra uge 5-8 og herefter hver anden uge eller ugentligt samt vedligeholdelse af oralt antidepressivum administreret under induktionsfasen [2]. Hvornår/om, behandlingen kan eller skal stoppes, er endnu uafklaret.



2.3 Nuværende behandling

En af de største barrierer for forståelsen af behandlingsresistent depression er den manglende konsensus omkring definition og diagnosticering. Ifølge fagudvalget favner den hyppigst anvendte definition, bestemt efter ICD-10-kriterier, meget bredt, idet den omfatter patienter, som ikke har responderet på to forskellige typer antidepressiva givet i tilstrækkelig dosis og i tilstrækkelig lang tid (≥ 4 uger) eller har haft depression i to eller flere år (samme episode) uanset hvilken behandling. Risikoen ved at anvende disse kriterier er, at patienter diagnosticeres som behandlingsrefraktære for tidligt, dvs. før de er blevet tilbudt andre tilgængelige præparater eller behandlinger inkl. ikkemedicinske alternativer. En anden metode til at definere behandlingsresistent depression, som vinder indpas internationalt, er spørgeskemaet MSM [7]. MSM er udviklet med henblik på at definere behandlingsresistens ved unipolar depression og anses for at have mere stringente kriterier end ICD-10, hvor det tilmed er muligt at inddele sværhedsgraden af behandlingsresistent depression. Den maksimale score for MSM er 15, og scoren er kategoriseret i mild: 3-6, moderat: 7-10 og svær 11-15 [7].

Behandlingen af behandlingsresistent depression er ikke defineret i den gældende behandlingsvejledning for medicinsk behandling af unipolær depression udarbejdet af Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) i 2015. En national klinisk retningslinje vedrørende vanskelig behandelbar depression er under udarbejdelse af en arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsen. I henhold til RADS' vejledning bør behandlingen af patienter med moderat til svær depression tilgås som følgende: Den indledende behandling af ikkehospitaliserede patienter skal bestå af SSRI som førstelinjebehandling, der gives over 1-3 måneder. En fuld effekt af antidepressiva kan først ventes efter 4-6 uger. Opnår patienten en tilfredsstillende effekt ved behandlingen, fortsættes i en vedligeholdelsesfase i ca. 6-12 måneder eller længere, afhængigt af kliniske forhold. Hvis der ikke er tegn på bedring efter ca. 2-4 uger på optimal dosis (i praksis ofte længere), skiftes der til andenlinjebehandling, som består af enten SSRI, SNRI, hæmmere af adrenerge receptorer (NaSSA) eller tricykliske antidepressiva (TCA). Er der fortsat ikke tegn på bedring, henvises der til psykiater eller indlæggelse på psykiatrisk afdeling. Blandt indlagte/hospitaliserede patienter med svær depression skal overvejes start med SNRI eller TCA.

Dansk registerdata viser, at SSRI og SNRI er de hyppigst anvendte tredjelinjebehandlinger i Danmark [3].

Behandlingsvarigheden varierer fra patient til patient. Til patienter, der er refraktære overfor behandling med antidepressiva, overvejes en række alternativer til medicinsk behandling. Disse inkluderer: psykoterapi, elektrochok og i særlige tilfælde magnetstimulation.

Målet med behandling af behandlingsresistent depression er at opnå remission af depressive symptomer, øge livskvaliteten og forhindre selvmord blandt en patientgruppe med øget selvmordstendens.



3. Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinrådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinrådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har esketamin i kombination med SSRI eller SNRI sammenlignet med placebo i kombination med SSRI eller SNRI til voksne med behandlingsresistent depression, som ikke har responderet på mindst to forskellige behandlinger med antidepressiva i den aktuelle moderate til svære depressive episode?

Population

Patienter over 18 år med behandlingsresistent depression bestemt som patienter, der ikke har responderet på to forskellige typer antidepressiva givet i tilstrækkelig dosis og tilstrækkelig lang tid (≥ 4 uger), eller har haft depression i to eller flere år (samme episode) uanset hvilken behandling.

Intervention

Induktionsfase med esketamin to gange ugentlig fra uge 0-4, startende med 28 mg* eller 56 mg esketamin plus nyligt initieret daglig oralt antidepressivum, som ikke har indgået i behandling tidligere, på dag 1 efterfulgt af administration med 28 mg, 56 mg eller 84 mg esketamin plus nyligt initieret daglig oralt antidepressivum ved efterfølgende behandling.

Vedligeholdelsesbehandling med esketamin 28 mg*, 56 mg eller 84 mg en gang ugentlig fra uge 5-8 og fra uge 9 hver anden uge eller ugentligt samt vedligeholdelse af oralt antidepressivum administreret under induktionsfasen.

Komparator

Placebo, intranasalt, i kombination med SSRI eller SNRI, oralt.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har esketamin i kombination med SSRI eller SNRI sammenlignet med placebo i kombination med SSRI eller SNRI til voksne med moderat til svær behand-

* Patienter ≥ 65 år



lingsresistent depression vurderet ud fra MSM i den aktuelle moderate til svære depressive episode?

Population

Patienter over 18 år med moderat til svær behandlingsresistent depression bestemt som patienter, der ikke har responderet på to forskellige typer antidepressiva givet i tilstrækkelig dosis og tilstrækkelig lang tid (≥ 4 uger), eller har haft depression i to eller flere år (samme episode) uanset hvilken behandling og som har en score på 9 eller derover ud fra MSM.

Intervention

Induktionsfase med esketamin to gange ugentlig fra uge 0-4, startende med 28 mg* eller 56 mg esketamin plus nyligt initieret daglig oralt antidepressivum, som ikke har indgået i behandling tidligere, på dag 1 efterfulgt af administration med 28 mg, 56 mg eller 84 mg esketamin plus nyligt initieret daglig oralt antidepressivum ved efterfølgende behandling.

Vedligeholdelsesbehandling med esketamin 28 mg*, 56 mg eller 84 mg en gang ugentlig fra uge 5-8 og fra uge 9 hver anden uge eller ugentligt samt vedligeholdelse af oralt antidepressivum administreret under induktionsfasen.

Komparator

Placebo, intranasalt, i kombination med SSRI eller SNRI, oralt.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.3 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

* Patienter ≥ 65 år



Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Uønskede hændelser	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel der oplever alvorlige uønskede hændelser (SAE'er)	5 %-point
			Andel der ophører behandling	20 %-point
			Narrativ gennemgang af specifikke hændelser (se nærmere i tekst)	Ikke relevant
Remission	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	HDRS-17 eller MADRS. Andel der reducerer score til hhv. ≤ 7 point og ≤ 11 point	15 %-point
Respons	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	HDRS-17 eller MADRS. Andel der reducerer score fra baseline med 50 %	20 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline på WHO-5 eller EQ-5D i prioriteret rækkefølge	10 point/0,07 point

*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

** Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

Generelt om måletidspunkter

To måletidspunkter, efter endt behandling (induktionsfasen) og efter endt opfølgning (endt vedligeholdelsesfase eller længst mulig follow-up), gælder for samtlige effektmål.



Måletidspunktet for endt behandling skal være minimum fire uger efter første administration ud fra rationale om, at antidepressiva (komparator) først har begyndende effekt efter fire uger. Måletidspunktet for endt opfølgning skal være minimum seks måneder efter første administration ud fra rationale om, at tilbagefald efter at have opnået remission af seks måneders varighed, ikke tæller som relaps, men tæller som en ny depressiv episode. De to måletidspunkter vægtes lige højt og anses af fagudvalget for at være et udtryk for hhv. en umiddelbar effekt af behandling og vedvarende (*sustained*) effekt af behandling. En umiddelbar effekt målt på remission eller respons kan muligvis have en akut antiselvmordseffekt, mens en vedvarende effekt anses for at være kurativ.

3.3.1 Kritiske effektmål

Uønskede hændelser

Alvorlige uønskede hændelser: Alvorlige uønskede hændelser (SAE'er) har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet. Fagudvalget lægger vægt på, at der er tale om en behandling for en patientgruppe med en overhyppighed af selvmordsforsøg, der i samspil med de associative effekter af esketamin potentielt kan øge dødelighed og selvskaede. Mindste klinisk relevante forskel vurderes af fagudvalget som en forskel på 5 %-point.

Fagudvalget ønsker behandlingsophør forårsaget af uønskede hændelser opgjort. Fagudvalget fremhæver, at der er tale om væsentligt syge patienter med tilsyneladende god mulighed for bedring. Derfor må der accepteres et vist niveau af behandlingsophør, hvis den andel af patienter, som forbliver i behandling, oplever en relevant bedring. Hvis der findes information om specifikke årsager til, at patienterne ophører behandling, vil fagudvalget også inddrage denne information i vurderingen af dette effektmål, idet frafald generelt er højt i studier indenfor depression, og i tilfælde, hvor der er tale om reversible, mindre alvorlige bivirkninger, vil være relevant at forsøge behandling på trods af risiko for behandlingsophør. Fagudvalget fastsætter den mindste klinisk relevante forskel til 20 %-point.

Fagudvalget vil foretage en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og død uanset årsag. Der er en række specifikke hændelser som vil blive vurderet, dette indbefatter f.eks. udvalgte hændelser som f.eks. dissociative symptomer, mentale forstyrrelser, selvmordstanker og hypertension. Samtidig kan der være nogle særlige patientgrupper som fagudvalget vil være opmærksomme på i vurderingen af esketamin. Det kan f.eks. være patienter med høj alder i kombination med somatisk komorbiditet eller patienter med misbrug, psykiatrisk- eller anden somatisk komorbiditet. Gennemgangen vil tage udgangspunkt i publicerede studier, produktresuméer og EPAR med henblik på at vurdere, om der er forskel mellem grupperne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af uønskede hændelser og død uanset årsag.

Remission

Remission betyder, at patienten ikke længere har symptomer på depression. Depression og remission af depression måles ofte på sværhedsgraden af depressive symptomer på en skala som Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (interval 0-52 point) og Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (interval 0-60 point). HDRS er den mest almindeligt anvendte depressionsskala på verdensplan, herunder også i



Danmark. MADRS er udviklet med det formål at være mere følsom overfor de ændringer, der er forårsaget af antidepressiva, men der er en høj korrelation mellem de scorer, der opnås med hhv. HDRS og MADRS [19]. Fagudvalget vurderer, at remission kan opgøres med begge skalaer og anslår, at remissionsraten med den nuværende standardbehandling med antidepressiva hos patienter, som tidligere har svigtet på to behandlinger, er 13-14 %. Dette estimat er baseret på evidens fra STAR*D-studiet, som er en stor anerkendt undersøgelse, der bl.a. estimerer remissionsrater efter flere sekventielle behandlinger hos patienter med svær depression [20].

Den engelske HTA-institution NICE har tidligere foreslået en forskel på tre point på HDRS eller 0,5 standardiseret middelforskel (SMD) som klinisk betydende [21]. Disse grænsetærskler er siden blevet kritiseret og anbefales ikke længere, selvom de stadig anvendes som reference i flere kliniske forsøg [21]. Fagudvalget vurderer, at en forskel i andel, der reducerer scoren til, hvad der er beskrevet som et relativt nulpunkt, hhv. ≤ 7 på HDRS-17 og ≤ 11 på MADRS [22,23] uanset udgangspunkt og opgjort ved: 1) endt behandling, skal udgøre mindst 15 %-point og 2) efter længst mulig opfølgningstid, skal udgøre mindst 15 %-point for at være klinisk relevant.

3.3.2 Vigtige effektmål

Respons

Remission vurderes af fagudvalget at være svært opnåeligt hos patienter med behandlingsresistent depression. Når remission ikke kan opnås, har det stadig afgørende betydning for patienten, at den depressive tilstand bedres. Respons måles også, som det er tilfældet med remission vha. HDRS- eller MDRS-skalaen og betyder, at patienten som minimum har fået halveret sine symptomer målt som en reduktion i score på mindst 50 % fra baseline. Fagudvalget vurderer, at respons er et vigtigt effektmål til at vurdere en given effekt af behandlingen, da depressionssymptomer kan forværres eller bedres over ganske kort tid. Fagudvalget anslår, at responsraten med den nuværende standardbehandling med antidepressiva er 20 %. Fagudvalget vurderer, at en forskel i andel, der opnår respons opgjort ved: 1) endt behandling, skal udgøre mindst 20 %-point og 2) opgjort efter længst mulig opfølgningstid, skal udgøre mindst 20 %-point for at være klinisk relevant.

Livskvalitet

Fagudvalget er ikke bekendt med et værktøj til vurdering af livskvalitet, der er tilstrækkeligt valideret til patienter med behandlingsresistent depression. Fagudvalget mener, at en vurdering af livskvalitet ved hjælp af et generisk værktøj er behæftet med megen usikkerhed [24] og nedjusterer derfor livskvalitet fra et kritisk til et vigtigt effektmål. Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort med WHO-5. WHO-5 er et velvalideret generisk måleinstrument, der er udarbejdet for at kunne måle niveauet af mental sundhed ud fra trivsel og velbefindende. Spørgsmålene er formuleret positivt, men bliver også brugt til at vurdere negative aspekter af mental sundhed, eksempelvis ved screening af forøget risiko for depression [25]. Scoren går fra 0-100. Gennemsnittet for befolkningen som helhed er 68 pointtal, men ved pointtal over 50 er der ikke umiddelbart risiko for depression eller langvarig stressbelastning [26]. Pointtal mellem 0-35 angiver, at der er stor risiko for depression eller stressbelastning [26]. En forøgelse (eller forringelse) på 10



pointtal anses for en klinisk signifikant forskel, dvs. en forskel i trivsel, der er så stor, at den kan tilskrives indsatsen [26,27]. På denne baggrund fastsætter fagudvalget en mindste klinisk relevant forskel til 10 pointtal for WHO-5. Hvis der ikke findes data opgjort med WHO-5, ønsker fagudvalget livskvalitet opgjort med EQ-5D. EQ-5D er et velvalideret, generisk spørgeskema udfyldt af patienten til vurdering af livskvalitet [28]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression) og indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Fagudvalget er opmærksomt på, at 2 ud af 5 delskalaer i EQ-5D måler somatiske forhold (bevægelighed, smerter), som ikke nødvendigvis er relevante for mennesker med depression, og som i høj grad kan skyldes anden (somatisk) sygdom. Fagudvalget er ikke bekendt med en valideret mindste klinisk relevant forskel specifikt for depression og læner sig op ad amerikanske værdier og en mindste klinisk relevant forskel på mellem 0,05-0,08 i EQ-5D index score for posttraumatisk stresssyndrom [29]. Den mindste klinisk relevante forskel er på denne baggrund fastsat af fagudvalget til 0,07 point i EQ-5D index score.

4. Litteratursøgning

Medicinerådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldttekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinerådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinerådets kriteriepapir.

Medicinerådet er i den oprindelige foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes studier, hvor intranasal esketamin i kombination med antidepressiva er sammenlignet direkte med placebo i kombination med antidepressiva. Studierne er følgende:

Korttidsstudier

- TRANSFORM-1 (NCT02417064)
- TRANSFORM-2 (NCT02418585)
- TRANSFORM-3 (NCT02422186)

Vedligeholdelsesstudie

- SUSTAIN-1 (NCT02493868)

¹ For yderligere detaljer se [Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



Medicinerådet er i en ny foreløbige ansøgning i december 2020 i forbindelse med gen-vurderingen, blevet orienteret om, at der findes yderligere, publicerede og upublicerede studier, der kan styrke datagrundlaget ift. overførbareheden af studieresultaterne til den danske population, sikkerheden af lægemidlet og især ift. at belyse langtidseffekterne af intranasal esketamin.

Studierne/data er følgende:

- SUSTAIN-2 (NCT01930188)
- SUSTAIN-3 (NCT01885208)
- SYNAPSE (NCT01998958)
- Upublicerede observationelle data fra rapport for *French National Agency for Medicines and Health Product Safety (ANSM)*
- Upublicerede observationelle data prospektivt kohortestudie *European Standard Clinical Practice*

Der er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare de kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere data, men skal derudover konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinerådets ansøgningskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.



- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).



- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, f.eks. behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (*Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation*) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.



7. Andre overvejelser

På nuværende har ansøger ikke angivet en forventet behandlingsvarighed. Fagudvalget ønsker en vurdering af forventet varighed af behandling med esketamin.

Fagudvalget finder, at der er nogle praktiske aspekter, som må overvejes i forbindelse med Medicinrådets vurdering af esketamin som mulig standardbehandling. Esketamin skal administreres under kontrollerede forhold under opsyn af fagfolk indledningsvist to gange om ugen og under vedligeholdelsesfasen én gang om ugen eller hver anden uge. Dette anses af fagudvalget at være et stort indgreb i patienterne hverdag, særligt i det lys, at det endnu ikke vides, hvor længe patienterne forventes at være i behandling. Fagudvalget vurderer, at der potentielt kan opstå et adhærensproblem, som muligvis vil lede nogle patienter til selvmedicinering med ketamin i stedet eller lede dem til at afbryde behandlingen muligvis med alvorlige følger. Fagudvalget ønsker ansøgers refleksion over denne problemstilling.

Fagudvalget ønsker en opgørelse af, hvor mange events i form af mani, der er registreret under behandling og under follow-up. Baggrunden for dette er, at en andel af patienterne, der diagnosticeres med unipolar depression, har en underliggende bipolar lidelse.

Fagudvalget ønsker data på komorbiditet, f.eks. en oversigt over komorbiditeter, patienterne havde på inklusionstidspunktet til studierne. Baggrunden for dette er at bestemme heterogeniteten i studiepopulationen for at vurdere, om studiepopulationen er repræsentativ for patienter med behandlingsresistent depression, der ofte har andre psykiske eller somatiske lidelser.

Fagudvalget ønsker ændringer i MADRS-scoren præsenteret grafisk over perioden fra baseline til endt opfølgning som spaghetti-plots for de individuelle patienter med en score på 9 eller derover på MSM for at vurdere, om der er en sammenhæng mellem behandling og ændring i depressive symptomer over kortere tidsintervaller og/eller på individniveau.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning udarbejdet af Medicinrådet på området.



9. Referencer

1. Ellervik C, Kvetny J, Christensen KS, Vestergaard M, Bech P. Prevalence of depression, quality of life and antidepressant treatment in the Danish General Suburban Population Study. *Nord J Psychiatry*. 2014;68(7):507–12.
2. Janssen-Cilag A/S. Foreløbig ansøgning til Medicinrådet vedr. Spravato til behandlingsresistent depression. 2019.
3. Gronemann FH, Jorgensen MB, Nordentoft M, Andersen PK, Osler M. Incidence of, Risk Factors for, and Changes Over Time in Treatment-Resistant Depression in Denmark. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(4).
4. David Goldberg and Ian Goodyer. *The Origins and Course of Common Mental Disorders*. Bd. 1, Routledge Taylor Francis Group. 2005. 1–221 sider.
5. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H. Recurrence of bipolar disorders and major depression: A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253(5):236–40.
6. Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci*. 2012;35(1):47–56.
7. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry*. 2018;
8. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;374(9690):609–19.
9. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RMA. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*. 1994;31(4):281–94.
10. Correia-Melo FS, Leal GC, Carvalho MS, Jesus-Nunes AP, Ferreira CBN, Vieira F, et al. Comparative study of esketamine and racemic ketamine in treatment-resistant depression. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(38):e12414.
11. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016;22(3):238–49.
12. Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol*. 2015;95(2):81–97.
13. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, 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. *Am J Psychiatry*. 2018;175(7):620–30.
14. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):139–48.



15. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G, et al. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry*. 2016;80(6):424–31.
16. Andrade C. Ketamine for depression, 3: Does chirality matter? *J Clin Psychiatry*. 2017;78(6):e674–7.
17. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB, et al. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression. *Am J Psychiatry*. 2015;172(10):950–66.
18. Nemeroff CB. Ketamine: Quo Vadis? *Am J Psychiatry*. 2018;175(4):297–9.
19. Heo M, Murphy CF, Meyers BS. Relationship between the hamilton depression rating scale and the montgomery-...sberg depression rating scale in depressed elderly: A meta-manalysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;
20. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(6):449–59.
21. Jakobsen JC, Gluud C, Kirsch I. Should antidepressants be used for major depressive disorder ? 2019;0(0):1–6.
22. Montgomery S. Clinically relevant effect sizes in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1994;4:283–284.
23. Bech P, Licht RW, Stage KB, Abildgaard W, Bech-Andersen G, Søndergaard S MK. Rating scales for affektive lidelser. Kompendium. Psykiatr Forskningsenhed Psykiatr Sygehus Hillerød Frederiksborg Amt. 2005;
24. Mulhern B, Mukuria C, Barkham M, Knapp M, Byford S, Soeteman D, et al. Using generic preference-based measures in mental health: psychometric validity of the EQ-5D and SF-6D. *Br J Psychiatry*. 2014;205(3):236–43.
25. Ivalu K, Sørensen, Line Nielsen AIC. Mental sundhed - Kortlægning af måleredskaber. 2017.
26. Sundhedsstyrelsen. Guide til trivselsindekset: WHO-5. 2019.
27. Davies J. and W& AR. Monitoring health outcomes from the patient's point of view: a primer. Kenilwork, New Jersey, Integr Ther Gr. 1995;
28. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990. s. 199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
29. Le QA, Doctor JN, Zoellner LA, Feeny NC. Minimal clinically important differences for the EQ-5D and QWB-SA in Post-traumatic Stress Disorder (PTSD): results from a Doubly Randomized Preference Trial (DRPT). *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:59.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende behandlingsresistent depression

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Poul Videbech <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Ny udpegning igangsæt</i>	Region Nordjylland
Simon Hjerrild <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Claus Havregaard Sørensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Dénes Langyel <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lars Vedel Kessing <i>Professor, overlæge</i>	Region Hovedstaden
Sidsel Arnsbang Pedersen <i>Læge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Jonas Meile <i>Speciallæge i almen medicin</i>	Dansk Selskab for Almen Medicin
Klaus Martiny <i>Professor, overlæge</i>	Inviteret af formanden
Martin Balslev Jørgensen <i>Professor, overlæge</i>	Inviteret af formanden
Leni Grundtvig Nielsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Louise Dahl Wulff <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	16. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet