

# Medicinrådets vurdering vedrørende esketamin som akut kortidsbehandling

*Til voksne med en moderat til svær  
depressionsepisode med henblik på hurtig  
reduktion af depressive symptomer, som udgør en  
akut øget selvmordsrisiko*



## 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 vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	20. januar 2023
-------------------------	-----------------

<b>Dokumentnummer</b>	159826
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	1.1
-----------------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>6</b>
3.1	Moderat til svær depression.....	6
3.2	Esketamin.....	8
3.3	Nuværende behandling .....	8
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>9</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>10</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	10
5.1.1	Litteratur .....	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	13
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	14
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	14
5.1.5	Fagudvalgets vurdering af klinisk spørgsmål 1 .....	24
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	25
5.3	Fagudvalgets samlede konklusion .....	26
5.4	Kriterier for anvendelse .....	26
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>27</b>
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>27</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>28</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>30</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>32</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>33</b>
11.1	Bilag 1: Baselinekarakteristik .....	33



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at esketamin som korttidsbehandling samtidig med oral antidepressiv behandling til patienter med akut øget selvmordsrisiko har en merværdi af ukendt størrelse, som formentlig er lille, sammenlignet med oral antidepressiv behandling alene. Denne vurdering er baseret på esketamins effekt på reduktion i depressive symptomer i en relevant patientpopulation.

Der findes ikke komparative data, som kan bruges til en sammenligning mellem esketamin og ECT. Derfor kan værdien af esketamin ikke kategoriseres i sammenligningen med ECT.

Der er betydelige bivirkninger ved esketamin, herunder særligt dissociation og blodtrykstigning. Medicinrådet er mindre bekymret over bivirkningsprofilen i denne patientgruppe, fordi patienterne skal have behandling i kort tid, og fordi behandlingen foregår under indlæggelse på en psykiatrisk enhed i størstedelen af tiden. Behandlingen kan dermed foregå under meget kontrollerede forhold, hvilket kan mindske risikoen for misbrug.

© Medicinrådet, 2023  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 20. januar 2023



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>CGI-SS-R:</b>	<i>Clinical Global Impression-Severity of Suicidality - Revised</i>
<b>ECT:</b>	Elektrokonvulsiv terapi
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>MADRS:</b>	<i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>
<b>MDD:</b>	<i>Major Depressive Disorder</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>



## 3. Introduktion

Medicinrådets vurdering omhandler indikationen esketamin samtidig med oral antidepressiva til voksne med en moderat til svær depressionsepisode, som akut korttidsbehandling, med henblik på hurtig reduktion af depressive symptomer, som ud fra en klinisk vurdering udgør en akut øget selvmordsrisiko (eller akut psykiatrisk tilfælde jf. EMAs indikation).

Formålet med denne rapport er at vurdere den værdi, behandlingen har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en ansøgning fra Janssen. Medicinrådet modtog den endelige ansøgning den 22. september 2022.

De kliniske spørgsmål er:

1. Hvilken værdi har esketamin i tillæg til antidepressiva sammenlignet med placebo i tillæg til antidepressiva for voksne patienter i den aktuelle moderate til svære depressive episode med akut øget selvmordsrisiko? (Patienter, som ikke behandles med elektrokonvulsiv terapi (ECT)).
2. Hvilken værdi har esketamin i tillæg til antidepressiva sammenlignet med ECT i tillæg til antidepressiva for voksne patienter i den aktuelle moderate til svære depressive episode med akut øget selvmordsrisiko?

Fagudvalget havde i protokollen desuden ønsket behandlingseffekten belyst i en subpopulation med en *Clinical Global Impression-Severity of Suicidality - Revised* (CGI-SS-R)-score på 4 eller højere ved baseline.

### 3.1 Moderat til svær depression

Depression præsenterer sig typisk med symptomer som nedtrykthed og nedsat energi over længere tid, manglende selvværd, isolationstendens, selvbeprejdelse, nedsat eller øget appetit, tab af livslyst og ofte ved svær og moderat depression som selvmordstanker eller -planer [1]. I alvorlige tilfælde kan der være psykotiske symptomer i form af hallucinationer og vrangforestillinger [1]. 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 [1].

Depression diagnosticeres, jf. klassifikationssystemet *International Classification of Diseases and Related Health Problems-10* (ICD-10), ud fra en række grundlæggende kriterier. Varighed samt antal og sværhedsgrad af depressive symptomer afgør, om der er tale om depression, og hvorvidt denne er af let, moderat eller svær grad. Depression ses ofte sammen med andre psykiske lidelser som f.eks. angstlidelser og



personlighedsforstyrrelser [1,2]. Herudover er alkohol og/eller stofmisbrug også almindeligt hos patienter med svær depression [1]. Især stofpåvirkede patienter kan optræde med akut opstået selvmordsadfærd. I sådanne tilfælde bør behandlingen tilrettelægges ud fra patientens psykiske tilstand efter afrusning.

Moderat til svær 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 [3,4]. Det skønnes, at kun 65 % af disse, svarende til ca. 72.400 voksne individer, bliver diagnosticeret og kan komme i behandling [4]. En mindre andel vil have særskilt behov for akut behandling med hurtigindsættende virkning på depressive symptomer, fordi de udviser alvorlig selvmordsadfærd.

Patienter med svær depression kan udvise selvmordstanker og -adfærd, der er så alvorlig, at det kan være nødvendigt med indlæggelse og akut behandling. Dette gælder også for et fåtal af patienter med moderat depression. Selvmordsrisikoen beror på et klinisk skøn af den behandlende speciallæge i psykiatri og kan afdækkes ved en klinisk vurdering og bl.a. følgende spørgsmål:

- Har patienten tidligere foretaget selvmordsforsøg? Er det for nyligt? Hvad var omstændighederne for selvmordsforsøget?
- Har patienten aktuelle selvmordstanker? Hvad omhandler selvmordstankerne?
- Har patienten aktuelle selvmordsplaner? Hvad omhandler selvmordsplanerne, og i hvilket omfang har patienten forberedt sig på at effektuere planerne?
- Kan patienten på troværdig vis tage afstand fra selvmordsimpulser? Hvilke modforestillinger har patienten? Kan der indgås en troværdig sikkerhedsplan med patienten?

Et selvmordsforsøg beskrives som en handling, hvor en person intentionelt udviser en adfærd, der kan have dødelig udgang. Selvmordstanker strækker sig fra forbigående forestillinger og overvejelser om at dø til mere vedvarende og påtrængende overvejelser og i sidste ende en endelig beslutning om at begå selvmord. Selvmordsadfærd dækker over egentlige selvmordsforsøg eller forberedelser herpå. For patienter med moderat til svær depression med akut øget selvmordsrisiko er der ofte tale om en risiko, der er øget i en igangværende depressionsepisode eller som led i en nyligt påbegyndt depressionsepisode. Årsagerne kan være mange, men sociale forhold og misbrug spiller ofte en rolle.

Patienter med selvmordsadfærd henvises til psykiatrisk intensivbehandling for hurtig akut behandling, og patienter diagnosticeres ofte i akutmodtagelsen eller som en del af en akut indlæggelsesvurdering. Patienter med moderat til svær depression med akut øget selvmordsrisiko udgør en højrisikogruppe med behov for hurtig krisestyring eller akut indlæggelse for at føre opsyn med patienten og nedbringe selvmordsrisikoen.





## 3.2 Esketamin

Esketamin (handelsnavn Spravato®) eller s-ketamin er ét af to spejlmolekyler af ketamin (s- og r-ketamin), hvor s-formen har størst specificitet i forhold til r-formen [5].

Esketamin påvirker bl.a. N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptoren i hjernen, hvilket tænkes at have betydning for reguleringen af affektiv og emotionel adfærd [6–8].

Til behandling af depression hos voksne er esketamin udviklet som en nasal formulering [9]. Den intranasale administrationsvej tillader en hurtig absorption og virkning, hvorimod det kan tage flere uger at opnå en ønsket effekt af andre behandlinger med f.eks. orale antidepressiva.

Oprindeligt blev esketamin (fleksibel dosering) i kombination med SSRI/SNRI godkendt af EMA i 2019 til voksne med behandlingsresistent moderat til svær depression, som ikke har responderet på mindst to forskellige behandlinger med antidepressiva under den igangværende moderate til svære depressionsepisode [9]. I 2020 og ved en revurdering i 2022 anbefalede Medicinrådet ikke esketamin som mulig standardbehandling til denne indikation, bl.a. pga. manglende evidens for langtids effekterne, og at patienterne, som indgik i de kliniske studier, ikke i tilstrækkelig grad afspejlede de relevante patienter i dansk praksis, [Esketamin \(Spravato\) til moderat til svær depression \(MDD\) hos voksne med manglende respons \(revurdering\) \(medicinraadet.dk\)](#).

Denne indikationsudvidelse omhandler esketamin givet sammen med oral antidepressiva til voksne med en moderat til svær depressionsepisode, som akut korttidsbehandling, med henblik på hurtig reduktion af depressive symptomer, som ud fra en klinisk vurdering udgør en akut øget selvmordsrisiko (eller udgør et akut psykiatrisk tilfælde jf. EMAs indikation) [9]. Indikationsteksten illustrerer, at EMA har vurderet, at esketamin kan reducere depressive symptomer, men at det ikke er dokumenteret, at esketamin kan forebygge selvmord eller reducere selvmordsrisikoen [10].

Den godkendte behandling til denne indikation består af en fast dosis intranasal esketamin 84 mg to gange om ugen i fire uger i samtidig med anden antidepressiv behandling [9]. Behandlingen forventes seponeret senest efter 4 uger. Fagudvalget finder, at voksne patienter med moderat til svær depressionsepisode med akut øget selvmordsrisiko kan være relevante kandidater til kortvarig behandling med esketamin.

## 3.3 Nuværende behandling

Ifølge den gældende behandlingsvejledning udarbejdet af Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin for medicinsk behandling af unipolær depression, behandles moderat depression (score på despressionsskala *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) 22-29) med antidepressiva eller psykoterapi, mens svær depression (MADRS 30-60) bør behandles med antidepressiva og samtaler tilpasset patientens tilstand [11]. En patient med moderat til svær depression, der er i overhængende fare for at begå selvmord, vil typisk allerede være i behandling med et eller flere antidepressiva og evt. andre psykofarmaka. For nogle patienter er der tale om en ny episode, hvor patienten skal påbegynde antidepressiv behandling. For begge situationer gælder, at patienten som udgangspunkt bliver indlagt til psykiatrisk intensivbehandling, hvor det primære mål



vil være at afværge selvmordsfaren og derefter at sikre nattesøvnen, som ofte vil være svært forstyrret, og reducere agitation med f.eks. antidepressiva med sederende virkning, antipsykotika eller benzodiazepiner. Desuden skal de øvrige symptomer behandles. Som led i krisestyringen forsøges optimering eller ændring af patientens antidepressive behandling.

Ved umiddelbar bedring med disse tiltag gives ikke yderligere medicinsk behandling, og patienten forbliver indlagt, indtil der er nok bedring i tilstanden til, at patienten kan udskrives.

Ved vedvarende svære symptomer eller akut selvmordsrisiko er der indikation for elektrokonvulsiv terapi (ECT) [12]. Dette gælder særligt, hvis patienten tidligere har haft god gavn af ECT i en tilsvarende situation. Efter 1-3 ECT inden for en uge forventes en bedring i tilstanden, og typisk gives 8-12 behandlinger i alt, men behandlingsvarigheden varierer fra patient til patient. Patienter vil blive kontinuerligt observeret af personalet, indtil der er nok bedring i tilstanden til, at patienten kan udskrives. Mange patienter har god gavn af ECT. Den bedste effekt ses hos ældre patienter over 50-60 år og patienter med såkaldt psykotisk depression.

For nogle patienter er ECT ikke en relevant eller optimal behandling. Disse patienter har brug for andre behandlingsmuligheder. Dette gælder patienter, som ikke har haft tilstrækkeligt respons på tidligere ECT-serie, eller som har haft betydende bivirkninger efter tidligere ECT. Samtidig ønsker nogle patienter ikke ECT efter at have modtaget en grundig gennemgang af fordele og ulemper. Fagudvalget anslår, at dette gælder for ca. 300-500 patienter om året.

I Danmark er den gennemsnitlige indlæggelsesvarighed 19-20 dage, hvorefter patienterne udskrives til opfølgende ambulant behandling. Ca. 20-25 % genindlægges akut inden for 30 dage efter udskrivelsen.

I meget sjældne tilfælde begår nogle patienter selvmord under indlæggelsen på trods af akut behandling og forebyggende tiltag.

## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende esketamin til kortvarig behandling af voksne med moderat til svær depressiv episode med akut øget selvmordsrisiko beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne, [Medicinerådets protokol for vurdering vedr. esketamin i tillæg til antidepressiva til kortvarig behandling af voksne med moderat til svær depressiv episode med akut øget selvmordsrisiko-vers. 1.0 \(medicinraadet.dk\)](#).

Protokolafvigelser:

EMA har vurderet, at esketamins effekt på reduktion af selvmordsrisiko ikke er tilstrækkeligt dokumenteret i studiedata. Derfor er indikationsteksten formuleret



således, at esketamin bør gives til disse patienter med henblik på hurtig reduktion af depressive symptomer i patientgruppen, som er i akut selvmordsrisiko (udgør et akut psykiatrisk tilfælde), og ikke med henblik på at reducere selvmordsrisikoen, idet denne effekt ikke er veldokumenteret, og derfor ikke kan forventes [10].

En del af protokollens effektmål omhandler selvmordsrisiko og disse vil blive gennemgået på et mere overordnet plan, fordi effekten ikke er anerkendt af EMA. Subpopulation med en *Clinical Global Impression-Severity of Suicidality - Revised* (CGI-SS-R)-score på 4 eller højere ved baseline, som var ønsket i protokollen, vurderes ikke længere at være relevant, idet der ikke kan påvises en effekt på selvmordsrisiko på denne score for hele patientgruppen.

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvilken værdi har esketamin i tillæg til antidepressiva sammenlignet med placebo i tillæg til antidepressiva for voksne patienter i den aktuelle moderate til svære depressive episode med akut øget selvmordsrisiko? (Patienter, som ikke behandles med ECT).*

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøgningen baserer sig på de 3 studier, der er angivet i protokollen.

**Tabel 1. Oversigt over studier**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer
Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, et al. The Journal of Clinical Psychiatry. 2020. [13]	ASPIRE-I	NCT03039192



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer
Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation with Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, et al. The International Journal of Neuropsychopharmacology. 2020 [14].	ASPIRE-II	NCT03097133
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. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. American Journal of Psychiatry. 2018 [15]	ESKETINSUI2001	NCT02133001

### ASPIRE-I og ASPIRE-II

ASPIRE-I og ASPIRE-II (ASPIRE-I n=112, ASPIRE-II n=115) er to identiske kortvarige, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase 3-multicenterstudier, som undersøgte esketamin 84 mg i tillæg til optimeret standardbehandling (defineret som optimering af AD eller augmentering, inklusive hospitalisering) [13,14,16].

Studierne inkluderede voksne patienter med moderat til svær depression (total MADRS-score > 28), som svarede bekræftende på MINI-spørgsmål B3 ("Haft tanker [selv kortvarigt] om at påføre dig selv skade, med i det mindste nogen hensigt eller viden om, at du kunne dø af det, eller haft tanker om selvmord [dvs. at slå dig selv ihjel?]") og B10 ("Hensigt om at handle på tanker om at slå dig selv ihjel inden for de seneste 24 timer?"). Efter lægens vurdering var der klinisk begrundelse for akut indlæggelse på psykiatrisk afdeling på grund af akut selvmordsrisiko.

I disse studier fik patienterne behandling med esketamin 84 mg eller placebo som næsespray to gange om ugen i fire uger. Efter den første dosis blev en dosisreduktion til 56 mg tilladt én gang for patienter, som ikke tolererede 84 mg-dosis.

Alle patienter fik omfattende standardbehandling, herunder en indledende hospitalsindlæggelse og et nyligt initieret eller optimeret oralt antidepressivum (AD) (AD monoterapi eller AD plus augmentering) efter investigators valg. Patienterne skulle være indlagt i minimum 5 dage.

Studiet indeholdt en screeningsfase på 48 timer, hvor patienter, som blev indlagt på en psykiatrisk enhed grundet selvmordsrisiko, blev screenet for at undersøge, om de kunne indgå i studiet (in- og eksklusionskriterier ses længere nede i afsnittet). Herefter fulgte den dobbelt-blindede behandlingsfase på 4 uger. Efter den dobbeltblindede fase stoppede patienterne esketamin og fortsatte den optimerede standardbehandling og



blev fulgt til dag 90. I follow-up fasen blev patienterne fulgt to gange om ugen i de første to uger (dag 28, 32, 35 og 39). Herefter én gang ugentligt, de næste to uger (dag 46 og 53) og herefter hver anden uge frem til dag 90 (dag 67 og 90).

Det primære endepunkt var ændring i MADRS-score 24 timer efter første dosis esketamin, og det sekundære endepunkt var ændring i CGI-SS-R 24 timer efter første dosis esketamin. Studierne opgør også resultater for disse effektmål for hele den dobbeltblindede periode, dag 25 og ved opfølgning til dag 90.

Sikkerhed blev opgjort ved uønskede hændelser og ved Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS).

Baseline karakteristik kan findes herunder for den samlede population i ASPIRE I og II [16]. Karakteristik for de enkelte studier for sig kan ses i bilag 1.

**TABLE 1.** Demographics, Baseline Clinical Rating, and Psychiatric History (Efficacy Analysis Data Set)

Parameter	Placebo + Standard of Care (n = 225)	Esketamine 84 mg* + Standard of Care (n = 226)	All Patients (N = 451)
Age, mean (SD), y	39.6 (13.08)	40.5 (12.92)	40.1 (13.00)
Sex, n (%)			
Female	140 (62.2)	134 (59.3)	274 (60.8)
Male	85 (37.8)	92 (40.7)	177 (39.2)
Race, n (%)			
White	161 (71.6)	169 (74.8)	330 (73.2)
Asian	30 (13.3)	29 (12.8)	59 (13.1)
Black or African American	15 (6.7)	11 (4.9)	26 (5.8)
Other/not reported	19 (8.4)	17 (7.5)	36 (8.0)
Region, n (%)			
North America	65 (28.9)	58 (25.7)	123 (27.3)
Europe	106 (47.1)	117 (51.8)	223 (49.4)
Asia	27 (12.0)	26 (11.5)	53 (11.8)
South America	27 (12.0)	25 (11.1)	52 (11.5)
MADRS total score, <sup>†</sup> mean (SD)	40.4 (6.04)	40.3 (5.60)	40.4 (5.82)
CGI-SS-r, <sup>‡</sup> n (%)			
Normal, not at all suicidal	0	0	0
Questionably suicidal	6 (2.7)	6 (2.7)	12 (2.7)
Mildly suicidal	17 (7.6)	16 (7.1)	33 (7.3)
Moderately suicidal	61 (27.1)	64 (28.4)	125 (27.8)
Markedly suicidal	84 (37.3)	86 (38.2)	170 (37.8)
Severely suicidal	55 (24.4)	46 (20.4)	101 (22.4)
Among the most extremely suicidal patients	2 (0.9)	7 (3.1)	9 (2.0)
Suicide attempt, n (%)			
Attempt in the last month	55 (24.4)	68 (30.1)	123 (27.3)
Attempt during lifetime <sup>‡</sup>	140 (62.2)	144 (64.0)	284 (63.1)
Standard-of-care antidepressant, <sup>‡</sup> n (%)			
Antidepressant monotherapy	108 (48.0)	104 (46.0)	212 (47.0)
Antidepressant plus augmentation therapy <sup>§</sup>	117 (52.0)	122 (54.0)	239 (53.0)

\*Includes patients who had their dose reduced because of tolerability issues.

<sup>†</sup>Two hundred twenty-five for the esketamine + standard-of-care group.

<sup>‡</sup>As randomized.

<sup>§</sup>Augmentation therapy included an agent, such as a second antidepressant, an atypical antipsychotic, or a mood stabilizer.

Den mediane patientalder var 40 år (interval 18 til 64 år), 61 % var kvinder, og 63 % af patienterne havde mindst ét tidligere selvmordsforsøg. 27,3 % havde et selvmordsforsøg indenfor seneste måned. Før de indtrådte i studiet, fik 92 % af patienterne antidepressiva. Som en del af standardbehandlingen fik 40 % af patienterne AD monoterapi, 54 % af patienterne fik AD plus augmentering og 6 % fik både AD



monoterapi/AD plus augmentering under studiet. ECT er ikke tilladt. Dosering af andre lægemidler kan ændres i studiets første to uger.

De hyppigst anvendte psykofarmaka i studierne er ( $\geq 10\%$ ) venlafaxin (26,5 %), quetiapin (21,2 %), escitalopram (16,6 %), duloxetin (15,0 %) og mirtazapin (14,2 %). Brug af benzodiazepiner var 73,6 % og 66,7 % i hhv. esketamin og placebo-grupperne, og non-benzodiazepiner (hypnotika og anxiolytika) var 36,0 % og 31,7 % i hhv. esketamin og placebo-grupperne.

Der er flere eksklusionskriterier i studierne, hvoraf kan nævnes: bipolar eller relateret sygdom, (antisocial personality disorder eller OCD), borderline personlighedsforstyrrelse, autisme, demens eller dårlig begavelse, psykose eller psykotiske træk og alkohol eller stofmisbrug inden for seneste 6 måneder.

### **ESKETINSUI2001 (PeRSEVERe)**

ESKETINSUI2001 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2-multicenter studie til proof-of-concept [15]. Det undersøgte 84 mg esketamin i tillæg til optimeret standardbehandling i 68 patienter. Studiedesign og kriterier for inklusion var ikke betydende forskelligt fra APSIRE-I og -II. Se afsnit ovenfor. Enkelte forskelle var at MADRS-scoren kun skulle være over 22 og at studiet kun blev udført på centre i USA. Det primære effektmål var ændring i MADRS score 4 timer efter første dosis esketamin. Effektmålet opgøres frem til dag 25. Baselinekarakteristisk kan ses i bilag 1.

### **Fagudvalgets vurdering af studierne**

Fagudvalget vurderer, at patienterne, som er inkluderet i studierne, stemmer godt overens med de patienter, man forventer i dansk praksis med hensyn til karakteristisk og sygdomsalvorlighed, hvis man ser bort fra de temmelig stramme inklusionskriterier. Det er således almindeligt forekommende i den psykiatriske klinik, at patienter har komorbide lidelser ved siden af deres depression, som fx autisme, OCD, personlighedsforstyrrelser, angstlidelser osv. Sådanne patienter er ikke indgået i de kliniske studier. Dog var angst alene ikke et eksklusionskriterie. Hertil kommer, at patienter med bipolar depression heller ikke er inkluderet.

Indlæggelsestiden i dansk praksis er altid længere end 5 dage, som var minimum i studierne.

### **5.1.2 Databehandling og analyse**

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Til hvert effektmål ses på effekten ved 24 timer og efter ca. 4 ugers behandling svarende til dag 25 i studierne.

Selvmondsrisiko/symptomer er undersøgt ved CGI-SS-R jf. protokollen. I analyserne for selvmondsrisiko indgår data fra ASPIRE I og II, som er kombineret i en metaanalyse.



Til at estimere en forskel i depressive symptomer på MADRS-score (remission, respons og ændring på den kontinuerlige skala) anvendes ASPIRE I, ASPIREII og ESKETINSUI2001-studierne, som kombineres i en metaanalyse. Analyserne følger protokollen.

Fagudvalget er enige med ansøger i, at de 3 studier er tilpas sammenlignelige til, at effektestimaterne kan samles i metaanalyser.

Bivirkninger adresseres ved en kvalitativ gennemgang.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål.

Medicinerådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at der er forbehold for risiko for bias. Dette skyldes primært den tvivlsomme blænding af interventionsgruppen. Der er god effekt af placebo plus SoC. Mens en del af dette formentlig skyldes en virksom SoC, kan en del også tilskrives placeboeffekt. Esketamin har for en del patienter tydelige psykiatriske bivirkninger, hvilket kan betyde, at en del patienter, som fik det aktive lægemiddel, har været klare over det, og at blindingen derfor ikke er intakt. Dog ses placeborespons efter de enkelte doseringer, hvilket kan tyde på, at nogle patienter, som får placebo, fortsat er blandede. Den tvivlsomme blinding kan påvirke de relevante effektmål. Disse forhold medfører nedgradering for risk of bias.

Der ses et nogenlunde ensartet frafald i studiearmene i både behandlings- og follow-up fasen.

Populationen svarer ikke helt overens med dansk praksis grundet stramme inklusionskriterier, som nævnt ovenfor, og der nedgraderes derfor for indirekthed.

For nogle effektmål er effekten ikke større end den prædefinerede mindste kliniske relevante forskel på de absolutte skalaer. Samlet set nedgraderes derfor for imprecision.

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



**Tabel 2. Resultater for klinisk spørgsmål 1**

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet	
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi		
Selvmordsrisiko	Gennemsnitlig forbedring fra baseline i selvmordssymptomer på CGI-SS-R (MKRF 3 point)	Kritisk	24 timer: -0,20 (-0,44; 0,04)	Ingen dokumenteret merværdi	24 timer: RR: 1,09 (0,91-1,13)	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi	
	Andel med resolution af selvmordstanker (score på ≤ 2) på CGI-SS-R (MKRF 30 %-point)		Dag 25: -0,19 (-0,43; 0,04)					Dag 25: RR: 1,05 (0,96-1,14)
	Andel med forværring (deterioration defineret som forværring på ≥ 1 point) af selvmordssymptomer på CGI-SS-R (MKRF 5 %-point)							24 timer: RR: 1,2 (0,48-3,0)
Bivirkninger	Kvalitativ gennemgang af specifikke hændelser relevante for behandling og sygdom						Kan ikke kategoriseres	
Depressive symptomer*							Merværdi af ukendt størrelse	
Respons	50 %-reduktion i MADRS (MKRF 20 %-point)	Vigtigt	24 timer: 11,5 %-point (4,4-32,2)	Ingen dokumenteret merværdi	24 timer: RR: 1,5 (1,1-1,9),	Lille merværdi	Ingen dokumenteret merværdi	
			Dag 25: 6,2 %-point (-3,1-18,6)		Dag 25: RR: 1,1 (0,95-1,3)			





Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Remission	≤11 på MADRS (MKRF 15 %-point)	Vigtigt	24 timer: 12,7 %-point (9,4-53,3)	Merværdi af ukendt størrelse	24 timer: RR: 2,2 (1,4-3,4)	Stor merværdi	
			Dag 25: 12,1 %-point (3,8-30,9)	Ingen dokumenteret merværdi	Dag 25: RR: 1,3 (1,08-1,62),	Lille merværdi	
Ændring på kontinuer skala	Gennemsnitlig ændring fra baseline på MADRS (3 point)	Vigtigt	24 timer: -4,2 (-6,0; -2,4) Dag 25: -3,9 (-5,8; -1,9)	Merværdi af ukendt størrelse			

### Konklusion

**Samlet kategori for lægemidlets værdi** Merværdi af ukendt størrelse (formentlig lille) baseret på effekten på depressive symptomer

**Kvalitet af den samlede evidens** Meget lav

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko

\*remission, respons og ændring på den kontinuerlige skala for MADRS er samlet i et effekt mål; depressive symptomer



### Selvordsrisiko

Som beskrevet i protokollen er effektmålet selvmordsrisiko kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi der er behov for at nedbringe den overhængende risiko for, at patienten tager sit eget liv.

Samlet set oplevede patienter i begge behandlingsgrupper forbedring i sværhedsgraden af deres selvmordsadfærd som målt med CGI-SS-R-skalaen (Clinical Global Impression – Severity of Suicidality – revised) ved 24-timers endepunktet, men der var ingen statistisk signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne.

Jf. EMA er den langsigtede virkning af esketamin på forebyggelse af selvmord ikke blevet fastlagt [9].

Fagudvalget vurderer, at esketamin ingen dokumenteret merværdi har vedr. selvmordsrisiko.

### Bivirkninger

Bivirkninger og risici ved esketamin er udførligt gennemgået i Medicinrådets vurdering af esketamin til behandlingsresistent depression, se Medicinrådets hjemmeside ([Udkast Medicinrådet revurdering af esketamin til behandling af behandlingsresistent depression-vers. 1.0 Blændet \(medicinraadet.dk\)](#)).

Jf. EMAs produktresumé er de hyppigst observerede bivirkninger hos patienter på tværs af indikationer svimmelhed (31 %), dissociation (27 %), kvalme (27 %), hovedpine (23 %), somnolens (18 %), dysgeusi (18 %), vertigo (16 %), hypæstesi (11 %), opkastning (11 %) og forhøjet blodtryk (10 %) [9].

Til denne indikation anvendes en dosis på 84 mg to gange om ugen, som er den højeste af de mulige doser, som er godkendt til den foregående indikation. Der er ikke identificeret nogle nye risici eller bivirkninger i forhold til den tidligere gennemgang af esketamin i variabel dosis (56 eller 84 mg to gange om ugen i uge 1-4 i denne aldersgruppe). I alt 6,2 % vs. 3,6 % stoppede behandling grundet bivirkninger i ASPIRE I og II, pooled for hhv. esketamin og placebo. 15,4 % fik dosisreduktion vs. 1,8 %. Årsager var hyppigst dissociation, kvalme og svimmelhed [16].

Samlet set over de 3 studier var der en tilsvarende frekvens af events, som var relateret til selvmordsadfærd for esketamin og placebo i både den dobbeltblændede fase og i follow-up fasen. Ligeledes var der tilsvarende frekvens af selvmordsforsøg inkl. 1 selvmord i begge arme i begge faser samlet over de 3 studier.



**Table 3. Overview of unwanted events related to esketamine treatment for esketamine studies**

Study, study phase	Treatment	N	Any TEAE potentially related to suicidality, n (%)	Suicide attempts and completed suicides, n (%)
Pooled ASPIRE I and ASPIRE II, DB	Placebo + SoC	225	17 (7.6%)	4 (1.8%)
	ESK NS + SoC	227	17 (7.5%)	4 (1.8%)
Pooled ASPIRE I and ASPIRE II, FU	Placebo + SoC	185	19 (10.3%)	3 (1.6%)
	ESK NS + SoC	190	21 (11.1%)	7 (3.7%)
Pooled ASPIRE I, ASPIRE II, and ESKETINSUI2001, DB	Placebo + SoC	256	17 (6.6%)	4 (1.6%)
	ESK NS + SoC	262	20 (7.6%)	4 (1.5%)
Pooled ASPIRE I, ASPIRE II, and ESKETINSUI2001, FU	Placebo + SoC	207	24 (11.6%)	6 (2.9%)
	ESK NS + SoC	217	23 (10.6%)	7 (3.2%)

[REDACTED]

Når man kun ser på follow-up fasen for de to fase 3-studier (ASPIRE I og II), var der numerisk flere selvmordsforsøg i esketaminarmen (3,7 % vs. 1,6 %). Tallene er dog meget små og i det samlede materiale (ASPIRE I, ASPIRE II og ESKETINSUI2001) var der ikke forskel i andele i follow-up fasen (3,2 % vs. 2,9 %) og ej heller i den dobbeltblændende fase. Fagudvalget påpeger, at follow-up fasen udgør en sårbar tid, hvor patienterne forventes at stoppe esketaminbehandling, og der kan dermed være behov for øget opmærksomhed på tilbagefald i denne periode.

I sammenhæng med dette indeholder produktresuméet en advarsel omkring selvmordsrisiko: "Spravatos virkning til at forhindre selvmord eller reducere selvmordstanker eller -adfærd er ikke blevet påvist (se pkt. 5.1). Anvendelse af Spravato udelukker ikke behovet for hospitalsindlæggelse, hvis det er klinisk indiceret, heller ikke selv om patienten oplever forbedring efter en indledende dosis af Spravato. Behandlingen bør ledsages af nøje monitorering af patienterne og særligt patienter i højrisikogruppen, især i starten af behandlingen og ved dosisændringer. Patienten (og patientens omsorgspersoner) skal orienteres om at holde øje med tegn på klinisk forværring, selvmordsadfærd eller selvmordstanker samt usædvanlige ændringer i patientens adfærd og om straks at søge lægehjælp, hvis disse symptomer opstår. Depression er forbundet med en forøget risiko for selvmordstanker, selvskade og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil signifikant remission forekommer, og derfor skal patienterne monitoreres nøje. Det er generel klinisk erfaring, at risikoen for selvmord kan stige i de tidlige stadier af bedring. Patienter med selvmordsforsøg i anamnesen, og patienter, der udviser en høj grad af selvmordstanker før igangsætningen af behandlingen, vides at have større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøg og skal derfor monitoreres tæt under behandlingen" [9].

Fagudvalget vurderer, at denne advarsel og beskrivelse i tilstrækkelig grad favner den mulige risiko.



Fagudvalget udtrykker derfor fortsat generelt bekymring for dissociative symptomer (følelse af at forlade kroppen) og fremhæver, at nogle patienter højst sandsynligt vil opleve de dissociative symptomer som meget ubehageligt, ligesom nogen vil have en risiko for efterfølgende at få generende flashbacks relateret til disse. Fagudvalget fremhæver, at dissociative symptomer kan

variere betydeligt i deres sværhedsgrad og finder fortsat, at graden eller omfanget af de dissociative symptomer er utilstrækkeligt beskrevet for studiepopulationerne. Herudover mener fagudvalget fortsat ikke, at blodtryksstigninger forbundet med anvendelse af esketamin er tilstrækkeligt belyst. Fagudvalget tilslutter sig, at alle patienter, der behandles med esketamin, bør overvåges efter dosering på grund af muligheden for sedation, dissociation og forhøjet blodtryk. Overvågning skal ske af en sundhedsperson, indtil patienten anses for at være klinisk stabil og parat til at forlade klinikken (inkl. revurdering af patientens blodtryk efter ca. 40 minutter og efterfølgende, som det findes klinisk relevant). Fagudvalget vurderer, at lægemidlets påvirkning af nervesystemet, herunder svimmelhed, dissociation og somnolens, er bekymrende, sidstnævnte også i forhold til bilkørsel. Disse neuropsykiatriske og motoriske forstyrrelser er potentielt alvorlige bivirkninger og bekræftes af, at der kræves overvågning af sundhedsperson efter hver administration. Generelt er fagudvalget bekymret for, at esketamin kan vise sig at have lignende uønskede effekter, herunder misbrugspotentiale, som det ses fra studier med ketamin. Risikoen for misbrug er dog generelt mindre i den akutte setting, fordi patienterne overvejende er indlagt, mens behandlingen pågår, og at der er tale om en kortvarig behandling på 4 uger.

Fagudvalget bemærker, at disse patienter i forvejen har det rigtig dårligt og derfor vil være villige til at acceptere en risiko for bivirkninger for at opnå en bedring i deres tilstand.

#### **Reduktion i depressive symptomer:**

Fagudvalget har i protokollen efterspurgt effekt på depressive symptomer på MADRS-score med 3 forskellige opgørelser,

- 1) andel, der opnår remission  $MADRS \leq 11$ ,
- 2) andel, der opnår respons  $\geq 50\%$  reduktion på MADRS
- 3) ændring fra baseline på den kontinuerlige MADRS-skala.

Herunder ses i tabelform effekten i de enkelte studier og resultatet af metaanalysen ved hhv. 24 timer efter første dosis og på dag 25, Tabel 4 og 5.



**Tabel 4. Resultater for sammenligningen mellem esketamin og placebo efter 24 timer for de enkelte studier og den samlede metaanalyse for MADRS-score hhv. andel, der opnår respons, andel, der opnår remission, og gennemsnitlig ændring fra baseline på MADRS-score.**

Andel, der opnår respons $\geq$ 50 % reduktion på MADRS	24 timer	
ESKETINSUI2001	ESK-NS 84 mg + SoC	54,3%
	PBO + SoC	29,0%
ASPIRE I og II	ESK-NS 84 mg + SoC	34,5
	PBO + SoC	25,3
Resultat af metaanalyse: RR: 1,45 (1,1-1,9), 11,5 %-point (4,4-32,2)		
Andel der opnår remission MADRS $\leq$ 11	24 timer	
ESKETINSUI2001	ESK-NS 84 mg + SoC	34,3%
	PBO + SoC	16,1%
ASPIRE I og II	ESK-NS 84 mg + SoC	20,4 %
	PBO + SoC	9,8 %
Resultat af metaanalyse: RR: 2,2 (1,4-3,4), 12,7 %-point (9,4-53,3)		
MADRS score, gennemsnitlig ændring fra baseline	24 timer	
ESKETINSUI2001	ESK-NS 84 mg + SoC	-18.9
	PBO + SoC	-11.7
ASPIRE I og II	ESK-NS 84 mg + SoC	-16.1 [11.73])
	PBO + SoC	-12.6 [10.56])
Resultat af metaanalyse: -4,2 (-6,0; -2,4)		



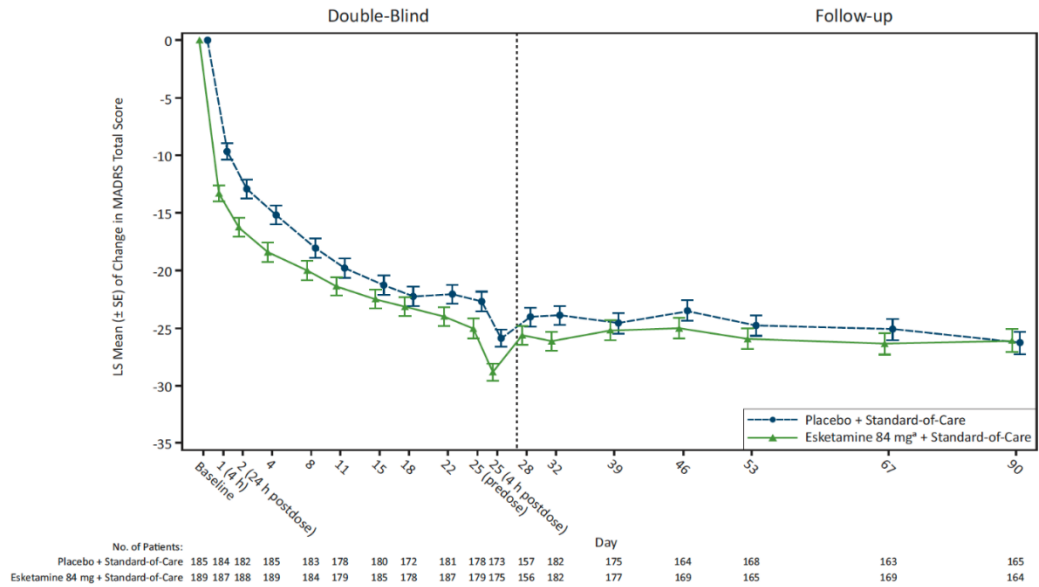
**Tabel 5. Resultater for sammenligningen mellem esketamin og placebo dag 25 for de enkelte studier og den samlede metaanalyse for MADRS-score hhv. respons, remission og gennemsnitlig ændring fra baseline på MADRS-score**

Andel, der opnår respons $\geq 50\%$ reduktion på MADRS	Dag 25	
ESKETINSUI2001	ESK-NS 84 mg + SoC	57,1%
	PBO + SoC	48,4%
ASPIRE I og II	ESK-NS 84 mg + SoC	65 %
	PBO + SoC	58 %
Resultat af metaanalyse: RR: 1,15 (0,95-1,3), 6,2 %-point (-3,1-18,5)		
Andel der opnår remission MADRS $\leq 11$	Dag 25	
ESKETINSUI2001	ESK-NS 84 mg + SoC	45,7%
	PBO + SoC	38,7%
ASPIRE I og II	ESK-NS 84 mg + SoC	50 %
	PBO + SoC	37 %
Resultat af metaanalyse: RR: 1,3 (1,1-1,7), 12,1 %-point (3,8-30,9)		
MADRS-score, gennemsnitlig ændring fra baseline	Dag 25	
ESKETINSUI2001	ESK-NS 84 mg + SoC	-25,4
	PBO + SoC	-21,0
ASPIRE I	ESK-NS 84 mg + SoC	-28,1
	PBO + SoC	-23,2
ASPIRE II	ESK-NS 84 mg + SoC	-25,6
	PBO + SoC	-23,2
Resultat af metaanalyse: -3,9 (-5,8; -1,9)		

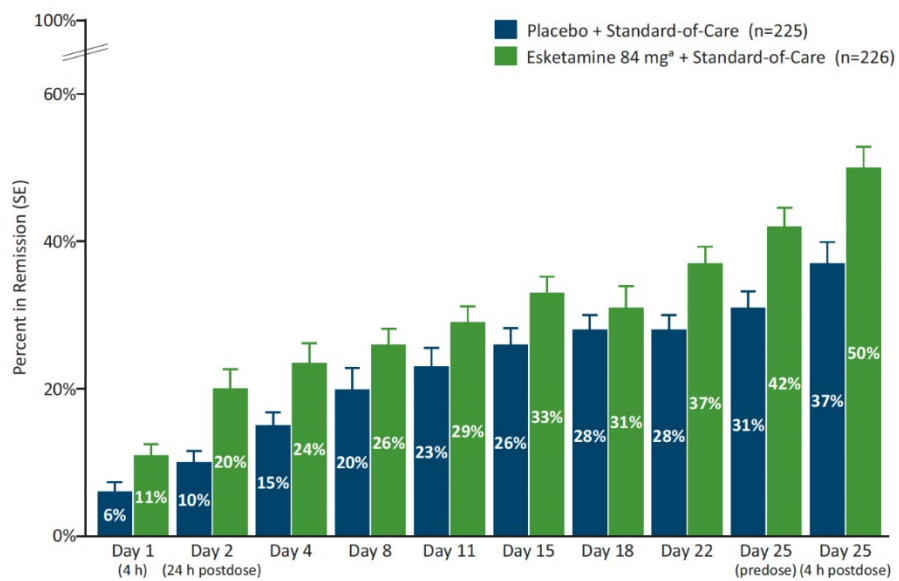


Figur 1-3 herunder viser MADRS-scoren i den samlede population fra ASPIRE I og ASPIRE II med hhv. esketamin og placebo henover 4 ugers behandling og efterfølgende follow-up fase. Data vises for ændringer i den kontinuerlige score og for andel af patienter der opnår remission og respons.

**Figur 1. Udvikling i MADRS-score i den samlede population fra ASPIRE I og ASPIRE II med hhv. esketamin og placebo henover 4 ugers behandling og efterfølgende follow-up fase [16]**

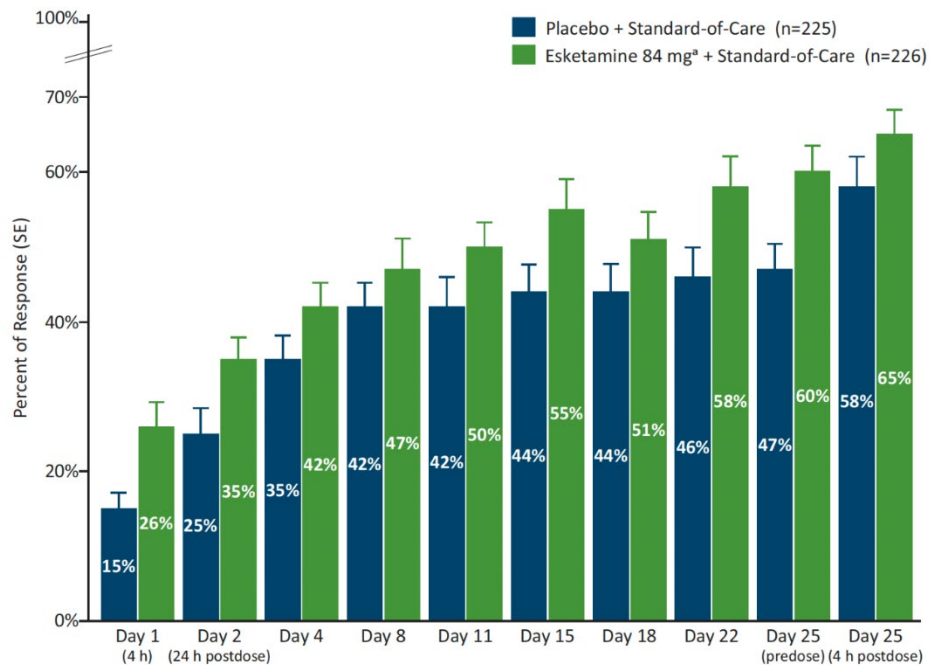


**Figur 2: Andel patienter der opnår remission ved MADRS-score i den samlede population fra ASPIRE I og ASPIRE II med hhv. esketamin og placebo henover 4 ugers behandling og efterfølgende follow-up fase [16]**





**Figur 3: Andel patienter der opnår respons ved MADRS-score i den samlede population fra ASPIRE I og ASPIRE II med hhv. esketamin og placebo henover 4 ugers behandling og efterfølgende follow-up fase [16]**



MADRS-scoren opgøres 10 gange hen over den 4 ugers dobbeltblindedede fase med første måling 4 timer efter første dosis og sidste måling 4 timer efter sidste dosis.

I begge arme ses et fald i MADRS-score fra første måling og frem til den sidste måling på dag 25, hvilket betyder, at de depressive symptomer reduceres både med placebo + SoC og med esketamin + SoC. Det største fald sker i de første uger, se figur 1. Faldet i esketaminarmen er størst, og ved 24 timer ses en forskel i den gennemsnitlige ændring på MADRS-score på -4,2 (-6,0; -2,4) point (24 timer ASPIRE I og II samlet: esketamin: -16,1 [11,7]; placebo: -12,6 [10,6]). Forskellen på den kontinuerlige MADRS-score er klinisk relevant jf. de fastsatte kriterier i protokollen (MCID: 3 point).

Frem mod dag 25 sker der i begge arme en yderligere reduktion i depressive symptomer på MADRS-scoren. Forskellen mellem esketamin og placebo opretholdes hen over perioden og frem til dag 25, hvor der fortsat ses en forskel på omkring -3,9 point (-5,8; -1,9) på MADRS-scoren (dag 25 ASPIRE I og II samlet: Esketamin: -23,2; placebo: -25,6; -28,1). I ASPIRE I og II var der samlet set et frafald på 37/229 og 40/227 patienter for hhv. esketamin- og placebo-armene.

Efter 24 timer ses en effekt på både respons og remission for begge arme med en forskel på ca. 12 %-point for esketamin vs. placebo. Forskellen er klinisk relevant for remission men ikke for respons, jf. Medicinrådets metoder og kriterier for mindste klinisk relevante forskelle i protokollen.





Ved dag 25 ses fortsat den samme forskel i effekt for remission (ca. 12 %-point), mens effekten på respons ikke længere er statistisk signifikant og af mindre størrelsesorden.

Patienterne er fulgt i 90 dage, dvs. 75 dage efter sidste dosis esketamin. I poolede analyser af ASPIRE I og II er der på dette tidspunkt ikke længere forskel i MADRS-score imellem esketamin og placebo. MADRS-scoren ligger fortsat lavt, som den gjorde ved dag 25. Der var et frafald på hhv. 25 ud af 190 og 20 patienter ud af 185 for esketamin og placebo i opfølgingsfasen.

Fagudvalget vurderer, at esketamin har merværdi af ukendt størrelse for effektmålet reduktion i depressive symptomer, idet der er påvist klinisk merværdi for både den kontinuerlige score og for remission efter 24 timer, som opretholdes frem til dag 25.

### 5.1.5 Fagudvalgets vurdering af klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer samlet set, at esketamin har merværdi af ukendt størrelse, som formentlig er lille sammenlignet med placebo.

Fagudvalget lægger vægt på, at der ses en hurtig indsættende klinisk relevant effekt af esketamin sammenlignet med placebo på reduktion i depressive symptomer, og at effektforskellen opretholdes uden at øges relativt til placebo i op til 4 uger. Esketamin kan bringe en større andel af patienter i remission, målt ved MADRS-scoren.

Størrelsesordenen af denne effekt svarer til *numbers needed to treat* (NNT) på ca. 8. Efter 90 dage er værdien på MADRS-scoren for patienter, som blev behandlet med esketamin, fortsat på samme lave niveau, selvom patienterne stopper esketamin efter dag 25.

I sammenligning med den vurdering af esketamin, som Medicinrådet lavede for indikationen behandlingsresistent depression, er patienter i studierne til denne indikation mere svært syge og svarer bedre overens med de patienter, man ville behandle i dansk klinisk praksis, selvom de fortsat er selekteret med relativt stramme in- og eksklusionskriterier. Patientgruppen har aktuelt brug for nye behandlingsalternativer, og muligheden for at afprøve esketamin vil være værdifuldt for nogle patienter. Effekten som ses i de kliniske studier vurderes at være klinisk relevant for patienterne i forhold til en reduktion af de depressive symptomer. Effekten af esketamin vs. placebo på remission og den kontinuerlige MADRS-score er af tilsvarende størrelsesorden, som ses efter 4 uger i studierne, som undersøger patienter med behandlingsresistent depression i TRANSFORM 1-2 studierne. Dette styrker tiltroen til den observerede effekt.

Selvom der er betydende bivirkninger ved esketamin, vurderer fagudvalget, at patienterne vil være villige til at acceptere en risiko for bivirkninger, fordi der ikke er mange alternative behandlingsmuligheder, og fordi patienternes livskvalitet i forvejen er meget nedsat på dette tidspunkt. Samtidig er der også betydende bivirkninger ved alternative behandlinger som fx ECT. Se næste afsnit. Fagudvalget beskriver, at nogle patienter er meget forpinte og har brug for hurtigindsættende effekt, hvilket er vist for esketamin.

Fagudvalget er mindre bekymret for anvendelse esketamin i den akutte setting, fordi patienterne skal have behandling i kort tid, og fordi behandlingen foregår under



indlæggelse på en psykiatrisk enhed i størstedelen af tiden. Behandlingen kan dermed foregå under meget kontrollerede forhold, hvilket kan mindske risikoen for misbrug.

Fagudvalget bemærker, at der kan være nogle patienter, som man i klinisk praksis vil ønske at fortsætte i esketaminbehandling udover de 4 ugers behandling, svarende til indikationen for vedligeholdelsesbehandling med esketamin. Dog vurderer fagudvalget, at udgangspunktet for behandlingen bør være de 4 uger, også fordi langt de fleste patienter vil ønske at stoppe esketamin efter 4 uger og forsøge at forblive i bedring med traditionelle antidepressive behandlinger, som ikke kræver mange hospitalsbesøg.

Fagudvalget ønsker at opstille kriterier for anvendelsen af esketamin, se 5.4 herunder.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

*Hvilken værdi har esketamin i tillæg til antidepressiva sammenlignet med ECT i tillæg til antidepressiva for voksne patienter i den aktuelle moderate til svære depressive episode med akut øget selvmordsrisiko?*

Ansøger har ikke kunne identificeret studier, som vurderes at være egnede til at sammenligne effekten af esketamin med ECT. Ansøger har dog fundet et studie, KetECT, som er et randomiseret studie, som sammenligner ketamin med ECT i et noninferiority-design. I dette studie var ketamin inferiørt til ECT. Ansøger mener dog ikke, studiet er anvendeligt til at sammenligne med esketamin.

Ansøger påpeger generelt flere problematikker ved den ønskede sammenligning mellem esketamin og ECT. Randomisering til ECT er ofte ikke en mulighed i kliniske studier grundet etiske aspekter, studier inkluderer ikke patienter med akut øget selvmordsrisiko, og studier på ECT inkluderer patienter med psykose, hvor ECT har en rigtig god effekt, mens disse patienter ikke indgår i esketaminstudierne.

### **Fagudvalgets vurdering af klinisk spørgsmål 2**

Værdien af esketamin overfor ECT kan ikke kategoriseres grundet manglende datagrundlag.

Fagudvalget er enige i, at der formentlig ikke findes studier, som vil være brugbare til en sammenligning, og at det medsendte KetECT-studie ikke kan anvendes i og med, at det er ketamin og ikke esketamin, som undersøges.

Fagudvalget har følgende betragtninger vedr. sammenligningen mellem esketamin og ECT.

ECT anvendes i dag som førstelinje behandling af psykotisk depression og til patienter, som tidligere har responderet godt på denne behandling. ECT bruges også til svær behandlingsrefraktær depression, hvor anden behandling har svigtet, samt ved patienter som er i akut øget selvmordsrisiko. Bemærkelsesværdigt i denne sammenhæng er, at ECT har en hurtigt indsættende virkning mod selvmordsovervejelser [17].

Der er risiko for kognitive bivirkninger ved ECT, herunder særligt erindringslakuner, som kan være generende for patienterne. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen for



esketamin ikke er værre end for ECT, men at de ikke kan sammenlignes grundet de meget forskellige bivirkningstyper.

ECT har været anvendt over en lang årrække, og der er meget erfaring med at håndtere behandlingen samtidig med, at det er veletableret, at behandlingen har god effekt. Derfor vurderer fagudvalget, at ECT bør være førstevalg over esketamin til patientgruppen. Det vil dog stadig være gavnligt at have mulighed for at anvende esketamin i klinisk praksis som et alternativ til patienter, som ikke har gavn af, ikke tåler eller ikke ønsker ECT efter grundig information om effekt og bivirkninger. Disse patienter har lige nu meget begrænsede behandlingsmuligheder.

### 5.3 Fagudvalgets samlede konklusion

Fagudvalget vurderer, at esketamin (i tillæg til optimeret behandling) som korttidsbehandling til patienter med akut øget selvmordsrisiko har en merværdi af ukendt størrelse, som formentlig er lille, sammenlignet med placebo (i tillæg til optimeret behandling). Denne vurdering er baseret på esketamins effekt på reduktion i depressive symptomer i en relevant patientpopulation.

Der findes ikke komparative data, som kan bruges til en sammenligning mellem esketamin og ECT. Derfor kan værdien af esketamin ikke kategoriseres i sammenligningen med ECT.

Der er betydelige bivirkninger ved esketamin, herunder særligt dissociation og blodtrykstigning. Fagudvalget er mindre bekymret over bivirkningsprofilen i denne patientgruppe, fordi patienterne skal have behandling i kort tid, og fordi behandlingen foregår under indlæggelse på en psykiatrisk enhed i størstedelen af tiden. Behandlingen kan dermed foregå under meget kontrollerede forhold, hvilket kan mindske risikoen for misbrug.

### 5.4 Kriterier for anvendelse

En implementering af esketaminbehandling kræver, at man forbereder patienterne på behandlingsforløbet og de bivirkninger, som kan optræde undervejs. Herudover kræves et trygt miljø omkring patienten under behandlingen og personale på afdelingen, som er trænet til at håndtere eventuelle bivirkninger.

#### Opstart:

- Patienten opfylder indikationen og er indlagt med en akut øget selvmordsrisiko jf. klinisk vurdering.
- Patientens sygdom har ikke tidligere haft tilstrækkelig gavn af ECT, der har været betydelige svære bivirkninger ved ECT, eller patienten ønsker ikke at modtage ECT efter grundig gennemgang af fordele og ulemper ved behandlingen.
- Patienten må ikke udvise produktive psykotiske træk.
- Særlig forsigtighed bør udvises ved bipolar sygdom, OCD, borderline og autisme, da patienter med disse tilstande ikke indgik i studierne.

**Opfølgning:**

Behandlingen pågår som udgangspunkt i 4 uger. Efter 4 uger forventes patientens anden behandling at være optimeret, og behandling med esketamin kan stoppes.

Der er ikke anvisninger i produktresuméet, som peger på en specifik opfølgning grundet anvendt esketamin. Opfølgningen består typisk af tæt monitorering for tilbagefald i 6 måneder i psykiatrisk regi, hvilket også er udgangspunktet for patienter i nuværende praksis, som ikke får esketamin.

Hvis patienten oplever et tilbagefald, som hurtigt bedres igen med genbehandling med esketamin, bør det overvejes, om esketamin som vedligeholdelsesbehandling skal være en del af denne patients samlede behandlingsstrategi.

Fagudvalget mener, at det er vigtigt, at der opsamles data i psykiatrisk regi for anvendelsen af esketamin, så man kan følge op på forbrug, effekt og bivirkninger over tid.

## 6. Andre overvejelser

Fagudvalget har efterspurgt:

- CGI-SS-R-scoren præsenteret grafisk over perioden fra baseline til endt opfølgning som spaghetti-plots.
- en redegørelse for, om der er specifikke hændelser, som optræder med en anden frekvens i de pivotale studier, der lægger til grund for den aktuelle population, sammenlignet med de studier, der undersøger effekten af intranasal esketamin hos patienter med behandlingsresistent depression.
- hvor stor en andel patienter fra den aktuelle population, der forventes genbehandlet.

Ansøger har ikke kunne leveret spaghettiplots eller et estimat af andel patienter, der forventes genbehandlet.

En sammenligning mellem hændelser i de to studiepopulationer indgår i ansøgningen og er vurderet sammen med øvrige hændelser i afsnittet om bivirkninger.

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



## 8. Referencer

1. David Goldberg and Ian Goodyer. *The Origins and Course of Common Mental Disorders*. Bd. 1, Routledge Taylor Francis Group. 2005. 1-221 sider.
2. 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.
3. 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.
4. Janssen-Cilag A/S. Foreløbig ansøgning til Medicinrådet vedr. Spravato til behandlingsresistent depression. 2019.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol*. 2015;95(2):81–97.
9. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Spravato. 2021;1–22.
10. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment Report Variation H/C/004535/II/0001/G. 2021;31(November 2019).
11. Videbech P et al. *Psykiatri: en lærebog om voksnes psykiske*. FADL's Forl. 2014;
12. Mors O et al. *Klinisk Psykiatri*. Munksgaard. 2016;4(1).
13. Fu D-J, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3).
14. Ionescu DF, Fu D-J, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(1):22–31.
15. 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.

16. Canuso CM, Ionescu DF, Li X, Qiu X, Lane R, Turkoz I, et al. Esketamine Nasal Spray for the Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Major Depressive Disorder With Acute Suicidal Ideation or Behavior. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41(5):516–24.
17. Dansk Psykiatrisk Selskab. ECT-vejledning. 2020.



## 9. 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
Gustav Bizik <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Maike Andreasen <i>Overlæge</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
Niels August Willer Strand <i>Afdelingslæge</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
Marin Balslev Jørgensen <i>Professor, Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Leni Grundtvig Nielsen <i>Patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af



Sammensætning af fagudvalg	
Louise Wulff <i>Patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

#### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)





# 10. Versionslog

## Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	20. januar 2023	Usikkerheder vedr. brug af benzodiazepiner i de kliniske studier er slettet.
1.0	14. december 2022	Godkendt af Medicinrådet.



# 11. Bilag

## 11.1 Bilag 1: Baselinekarakteristik

ASPIRE-I

Characteristics	Placebo + SoC n= 112	Esketamine 84 mg + SoC n= 112	Total n= 224
Age, years, mean (SD)	37.9 (12.54)	40.8 (13.7)	39.3 (12.91)
Women, n (%)	73 (65.2)	65 (58.0)	138 (61.6)
Race, n (%)			
Asian	28 (25.0)	28 (25.0)	56 (25.0)
Black or African American	7 (6.3)	4 (3.6)	11 (4.9)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.9)	1 (0.4)
White	74 (66.1)	77 (68.8)	151 (67.4)
Other	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)
Multiple	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
Weight (kg), mean (SD)	74.5 (20.66)	76.3 (22.82)	75.4 (21.74)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	26.4 (7.13)	26.7 (6.28)	26.5 (6.70)
SoC AD treatment as randomized, n (%)			
Monotherapy	65 (58.0)	59 (52.7)	124 (55.4)
Augmentation	47 (42.0)	53 (47.3)	100 (44.6)
Baseline MADRS total score, mean (SD)	41.0 (6.29)	41.3 (5.87)	41.1 (6.07)
Baseline duration (months) of current depressive episode, median	13.3	15.9	13.7
CGI-SS-r 'moderately suicidal', n (%)	28 (25.0)	29 (26.1)	57 (25.6)
CGI-SS-r 'severely suicidal', n (%)	27 (24.1)	29 (26.1)	56 (25.1)
SIBAT: previous suicide attempt, n (%)	68 (60.7)	66 (59.5)	134 (60.1)
Suicide attempt within the last month: 'yes', n (%)	31 (27.7)	32 (28.6)	63 (28.1)

ASPIRE-II

Characteristics	Placebo + SoC n= 113	Esketamine 84 mg + SoC n= 114	Total n= 227
Age, years, mean (SD)	41.4 (13.43)	40.2 (12.73)	40.8 (13.07)
Women, n (%)	67 (59.3)	69 (60.5)	136 (59.9)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Asian	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)
Black or African American	8 (7.1)	7 (6.1)	15 (6.6)



Characteristics	Placebo + SoC n= 113	Esketamine 84 mg + SoC n= 114	Total n= 227
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.9)	0	1 (0.4)
White	87 (77.0)	92 (80.7)	179 (78.9)
Other	6 (5.3)	6 (5.3)	12 (5.3)
Multiple	0	2 (1.8)	2 (0.9)
Not reported	8 (7.1)	6 (5.3)	14 (6.2)
Weight (kg), mean (SD)	80.6 (22.05)	78.6 (19.62)	79.6 (20.83)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	28.3 (7.56)	27.6 (6.40)	27.9 (6.99)
SoC AD treatment as randomized, n (%)			
Monotherapy	43 (38.1)	45 (39.5)	88 (38.8)
Augmentation	70 (61.9)	69 (60.5)	139 (61.2)
Baseline MADRS total score, mean (SD)	39.9 (5.76)	39.5 (5.19)	39.7 (5.48)
Baseline duration (months) of current depressive episode, median	21.2	16.5	17.1
CGI-SS-r 'moderately suicidal', n (%)	33 (29.2)	35 (30.7)	68 (30.0)
CGI-SS-r 'severely suicidal', n (%)	28 (24.8)	17 (14.9)	45 (19.8)
SIBAT: previous suicide attempt, n (%)	72 (63.7)	78 (68.4)	150 (66.1)
Suicide attempt within the last month: 'yes', n (%)	24 (21.2)	36 (31.6)	60 (26.4)

ESKETINSUI2001

Characteristics	Placebo + SoC n=31	Esketamine 84 mg + SoC n=35	Total n=66
Age, years, mean (SD)	36.0 (12.82)	35.7 (13.40)	35.8 (13.03)
Women, n (%)	21 (67.7)	22 (62.9)	43 (65.2)
Race, n (%)			
White	15 (48.4)	20 (57.1)	35 (53.0)
Black or African American	13 (41.9)	12 (34.3)	25 (37.9)
Asian	0	1 (2.9)	1 (1.5)
Multiple	1 (3.2)	0	1 (1.5)
Other	2 (6.5)	0	2 (3.0)
Not reported	0	2 (5.7)	2 (3.0)
Weight (kg), mean (SD)	76.1 (18.83)	83.5 (23.86)	80.0 (21.79)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	26.8 (6.62)	30.1 (9.49)	28.5 (8.37)
SoC AD treatment as randomized, n (%)			
Monotherapy	25 (80.6)	25 (71.4)	50 (75.8)
Augmentation	6 (19.4)	10 (28.6)	16 (24.2)
Baseline MADRS total score, mean (SD)	38.8 (7.02)	38.5 (6.17)	38.6 (6.53)



<b>Characteristics</b>	<b>Placebo + SoC n=31</b>	<b>Esketamine 84 mg + SoC n=35</b>	<b>Total n=66</b>
<b>SIBAT: previous suicide attempt, n (%)</b>	21 (67.7)	20 (57.1)	41 (62.1)
<b>Suicide attempt within the last month: 'yes', n (%)</b>	13 (61.9)	11 (55.0)	24 (58.5)