

Medicinrådets protokol for vurdering af esketamin til behandling af behandlingsresistent depression hos voksne – vers. 1.1

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	4. december 2019
Ikrafttrædelsesdato	4. december 2019
Dokumentnummer	65906
Versionsnummer	1.1

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 ansøgende virksomhed få besked.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 4. december 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
5	Nuværende behandling	6
6	Esketamin	6
7	Kliniske spørgsmål	7
7.1	Klinisk spørgsmål 1	7
7.2	Valg af effektmål	8
8	Litteratursøgning	11
9	Databehandling og analyse	11
10	Andre overvejelser	12
11	Referencer	14
12	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
13	Versionslog	17

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Spravato
Generisk navn	Esketamin
Firma	Janssen-Cilag
ATC-kode	N06AX27
Virkningsmekanisme	Formodet non-kompetitiv glutamatreceptormodulator, med antidepressiv effekt via N-methyl-D-aspartatreceptor antagonisme.
Administration/dosis	<p>Intranasal administration, ét tryk pr. næsebor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>*patienter \geq 65 år</p>
Forventet EMA-indikation	Kombinationsbehandling med en serotoninoptagshæmmer- eller noradrenalingenoptagelseshæmmer til voksne med moderat til svær unipolar depression, <i>Major Depressive Disorder</i> , som ikke har responderet på mindst to forskellige behandlinger med antidepressiva i den aktuelle moderate til svære depressive episode.

2 Forkortelser

AMPAR:	<i>α-Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazole Propionic Acid Receptor</i>
CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HDRS:	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
HTA:	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10:	<i>Classification of Diseases-10</i>
MADRS:	<i>Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale</i>
MDD:	<i>Major Depressive Disorder</i>
NaSSA:	Hæmmere af adrenerge receptorer
NICE:	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMDA:	N-methyl-D-aspartat
OR:	<i>Odds ratio</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	Relativ risiko
SMD:	Standardiseret middelforskel
SNRI:	Serotonin-/noradrenalingenoptagelseshæmmer
SSRI:	Serotoningenoptagshæmmer
TCA:	Tricykliske antidepressiva

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af esketamin i kombination med serotoninoptagshæmmere (SSRI'er) eller noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI'er) som mulig standardbehandling af voksne med behandlingsresistent depression, som ikke har responderet på mindst to forskellige behandlinger med antidepressiva i den aktuelle moderate til svære depressive episode. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende esketamin modtaget den 2. september 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af esketamin sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem esketamin i kombination med et SSRI eller SNRI og placebo i kombination med et SSRI eller SNRI af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

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 esketamin.

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, isolationstendens, 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 glutamatsignalerne 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, 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 eller er vurderet behandlingsresistent på *Rating Scale for Treatment-Resistant Depression* (f.eks. Maudsley) [7].

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 [5,8].

5 Nuværende behandling

Diagnosticering af depression kan være vanskelig, og kun omkring halvdelen af alle patienter med depression får stillet en korrekt diagnose, hvis der ikke anvendes flere samtaler [7]. Langt de fleste med depression behandles i almen praksis [4].

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 behandlelig 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.

Ketamin har været kendt for sine bedøvende egenskaber siden 1960'erne. I Danmark er ketamin udelukkende godkendt som anæstetikum, men benyttes dog også som misbrugsstof. Ketamin har igennem knap 20 år været undersøgt i kliniske forsøg som middel mod svær depression og har vist både god og hurtigindsættende effekt [9,10]. Der er dog tale om en relativt kortvarig effekt ved den indledende behandling uden en efterfølgende vedligeholdelsesfase [10]. Ketamin anvendes i dag som off-label-behandling af behandlingsresistent depression i flere europæiske lande, men ifølge fagudvalget stort set ikke i Danmark. Undersøgelser viser, at ketamin har en akut indsættende antiselv mordseffekt [10,11].

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

6 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 [12]. Esketamin

udøver sin effekt i hjernen via N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptoren, der er et modtagermolekyle for glutamat. Glutamat frigives normalvis 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 [6,13,14]. Dette antages at bidrage til at genoprette funktionen i hjerneområder involveret i reguleringen af affektiv og emotionel adfærd [6,13,14]. Intravenøs esketamin anvendes allerede på sygehuse i Danmark som anæstetikum ved mindre indgreb og indledningsvist ved længerevarende bedøvelse i særlige tilfælde. Esketamin, som ketamin, har dissociative effekter, der typisk efterlader brugeren med en følelse af at forlade kroppen [12]. Andre psykotomimetiske effekter er også beskrevet.

Til behandlingen af behandlingsresistent depression hos voksne er esketamin udviklet som en nasal formulering [2]. Den intranasale administrationsvej tillader en hurtig indsættende effekt og absorptionen er i modsætning til peroral indgift langt mere stabil, mens det kan tage flere uger at opnå en ønsket effekt af andre traditionelt, anvendte orale antidepressiva [2]. Esketamin har været administreret i kliniske forsøg som monoterapi og som add-on terapi med antidepressiva [15–17]. Den nuværende anbefalede behandling inkluderer 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 en 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.

7 Kliniske spørgsmål

7.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af 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. Ved dette forstås 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 eller er vurderet behandlingsresistent på *rating scale for treatment-resistant depression*.

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.

* Patienter ≥ 65 år

Komparator

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

Effektmål

Listet i Tabel 1.

7.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningskemaet. Der ønskes både punkttestimer og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimer skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Uønskede hændelser	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel der oplever alvorlige uønskede hændelser (SAE'er)	5 %-point	2,5 %-point
			Andel der ophører behandling	20 %-point	10 %-point
			Narrativ gennemgang af specifikke hændelser, død uanset årsag og selvmordsforsøg	-	-

Remission	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	HDRS-17 eller MADRS. Andel der reducerer score til hhv. ≤ 7 point og ≤ 11 point	15 %-point	7,5 %-point
Respons	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	HDRS-17 eller MADRS. Andel der reducerer score fra baseline med 50 %	20 %-point	10 %-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	5 point/0,035 point

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 antiselvmodseffekt, mens en vedvarende effekt anses for at være kurativ.

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 selvskade. 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. 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 [18]. 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 [19].

Den engelske HTA-institution NICE har tidligere foreslået en forskel på tre point på HDRS eller 0,5 standardiseret middelforskel (SMD) som klinisk betydende [20]. Disse grænsetærskler er siden blevet kritiseret og anbefales ikke længere, selvom de stadig anvendes som reference i flere kliniske forsøg [20]. 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 [21,22] 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.

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 MADRS-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 [23] 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 [24]. 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 [25]. Pointtal mellem 0-35 angiver, at der er stor risiko for depression eller stressbelastning [25]. 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 [25,26]. 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 [27]. 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 relevante forskel på mellem 0,05-0,08 i EQ-5D index score for posttraumatisk stresssyndrom [28]. Den mindste klinisk relevante forskel er på denne baggrund fastsat af fagudvalget til 0,07 point i EQ-5D index score.

8 Litteratursøgning

Vurderingen af lægemidlets værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere randomiserede studier, hvor esketamin er sammenlignet direkte med placebo.

Sekretariatet fandt følgende studier, som vurderes relevante, og som derfor kan anvendes til direkte sammenligning for de definerede effektmål:

Korttidsstudier

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

Vedligeholdelsesstudier

- SUSTAIN-1 (NCT02493868)

Virksomheden skal ikke søge efter yderligere studier. EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for det aktuelle lægemiddel.

9 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

10 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 data på, hvordan remission-/responsmiddelværdiscoren ændrer sig over tid både under behandling og under opfølgning, hvis disse data eksisterer. Baggrunden for dette er at få indblik i en eventuel sammenhæng mellem behandling og respons over kortere tidsintervaller. Data foreslås at blive præsenteret grafisk.

11 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 (esketamin). 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* [internet]. 2018;79(4). Tilgængelig fra: <https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2018/v79/17m11845.aspx>
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* [internet]. 2012;35(1):47–56. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223611001913>
7. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* [internet]. 2009;374(9690):609–19. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60879-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60879-5)
8. 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* [internet]. 1994;31(4):281–94. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/016503279490104X>
9. Andrade C. Ketamine for depression, 3: Does chirality matter? *J Clin Psychiatry*. 2017;78(6):e674–7.
10. 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* [internet]. 2015;172(10):950–66. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26423481>
11. Nemeroff CB. Ketamine: Quo Vadis? *Am J Psychiatry* [internet]. 2018;175(4):297–9. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29606064>
12. 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.
13. 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.
14. Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol* [internet]. 2015;95(2):81–97. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295215001562>
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. 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.

17. 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* [internet]. 2016;80(6):424–31. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.018>
18. 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-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;
19. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* [internet]. 2007;9(6):449–59. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221624>
20. Jakobsen JC, Gluud C, Kirsch I. Should antidepressants be used for major depressive disorder ? 2019;0(0):1–6.
21. Montgomery S. Clinically relevant effect sizes in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1994;4:283–284.
22. 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;
23. 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* [internet]. 2014;205(3):236–43. Tilgængelig fra: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000277611/type/journal_article
24. Ivalu K. Sørensen, Line Nielsen AIC. Mental sundhed - Kortlægning af måleredskaber [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://sund-by-net.dk/wp-content/uploads/2018/01/Mental-sundhed.-Kortlægning-af-måleredskaber.pdf>
25. Sundhedsstyrelsen. Guide til trivselsindekset: WHO-5 [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://www.regionsjaelland.dk/Kampagner/broen-til-bedre-sundhed/Materialer/PublishingImages/WHO5_skema.pdf
26. Davies J. and W& AR. Monitoring health outcomes from the patient's point of view: a primer. Kenilworth, New Jersey, Integr Ther Gr. 1995;
27. 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>
28. 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* [internet]. 2013;11:59. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23587015>

12 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende behandlingsresistent depression hos voksne

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Snezana Djurisc (projekt- og metodeansvarlig) Jesper Skov Neergaard (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Jesper Skov Neergaard (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

13 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	4. december 2019	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	9. december 2019	ATC-kode ændret fra ' N01AX14' til 'ATC-kode NO6AX27'