

Medicinrådets vurdering vedr. esketamin til behandling af behandlingsresistent depression

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 19. november 2025

Ikrafttrædelsesdato 19. november 2025

Dokumentnummer 219744

Versionsnummer 3.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Esketamin (Spravato)

Indikation Esketamin, i kombination med en SSRI eller SNRI, er indiceret 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.

Lægemiddelfirma Johnson & Johnson

ATC-kode N06AX27

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 13. november 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 24. april 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 10. oktober 2025

Rådets anbefaling 19. november 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 25 uger og 4 dage (129 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen fra den 23. september 2025 til den 14. oktober 2025.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende behandlingsresistent depression hos voksne



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har revurderet esketamin til behandling af patienter med behandlingsresistent depression hos voksne med utilstrækkelig respons på tre eller flere tidligere behandlinger med antidepressiva.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Johnson & Johnson.

Behandlingsresistent depression

Depression inddeles i mild, moderat og svær depression. Nogle patienter med depression responderer ikke på den nuværende medicinske behandling, hvilket beskrives som behandlingsresistent depression. Definitionen af denne population er varierende. I denne vurderingsrapport er populationen voksne med utilstrækkelig respons på tre eller flere tidligere forskellige behandlinger med antidepressiva.

Antallet af mulige kandidater til esketamin er forbundet med meget stor usikkerhed, fordi der er mange tilgængelige behandlinger, og der vil være forsigtighed ved anvendelsen af et nyt lægemiddel. De anvendte estimater for markedsoptag (svarende til ansøgers estimater) er 40 patienter i år 1 og 235 patienter i år 5, se afsnit 4.2.

Esketamin

Esketamin som nasal næsespray, i kombination med en SSRI eller SNRI, er indiceret 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. Denne vurdering omfatter dermed en subpopulation af den fulde indikation (patienter med utilstrækkelig respons på tre eller flere tidligere behandlinger med antidepressiva).

Esketamin er beregnet til selvadministration af patienten i klinikken. På grund af muligheden for sedation, dissociation og forhøjet blodtryk skal patienten monitoreres af en sundhedsperson, indtil patienten anses for at være klinisk stabil og parat til at forlade klinikken.

Varigheden af behandlingen med esketamin er endnu uafklaret. Produktresuméet for esketamin anbefaler, at patienter, der oplever forbedring af deres depressive symptomer indenfor 4 uger, fortsætter vedligeholdelsesbehandling i minimum 6 måneder. I dansk klinisk praksis vil behandlingen seponeres hos patienter, der ikke oplever forbedring indenfor 4 uger. Under vedligeholdelsesfasen skal administrationen af esketamin individualiseres til den laveste dosering og hyppighed, der kan opretholde remission. Behovet for fortsat behandling skal jævnligt evalueres. Ved tilbagefald/relaps kan genbehandling være relevant. Effektestimaterne for esketamin (i tillæg til SSRI/SRNI) sammenlignet med quetiapin (i tillæg til SSRI/SRNI) er med maksimalt 32 ugers opfølgning, mens varigheden af esketamin-behandling forventes at være væsentlig



længere i dansk klinisk praksis. Patienter behandlet med esketamin er dog fulgt i 6,5 år i et single-arm-studie. Medicinrådet vurderer, at nogle patienter, som får remission med esketamin, vil forblive i behandling med esketamin i flere år.

Nuværende behandling i Danmark

Førstelinjebehandlingen af depression er selektive serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SSRI/SNRI), og andenlinjebehandlingen er skiftet til en anden SSRI/SNRI, hæmmer af adrenerge receptorer eller tricykliske antidepressiva. Registerdata viser, at SSRI og SNRI er blandt de hyppigst anvendte tredjelinjebehandlinger i Danmark. Den nuværende behandling til patienter med depression og utilstrækkeligt respons på tre tidligere forskellige behandlinger er meget individuel. Behandlingsmulighederne inkluderer augmentering med litium, antipsykotika (fx quetiapin), elektrokonvulsiv behandling (ECT) og isocarboxazid.

Effekt og sikkerhed

Gennemgangen af effekt og sikkerhed er primært baseret på et open-label RCT (ESCAPE-TRD), hvor esketamin i kombination med SSRI/SNRI sammenlignes med quetiapin i kombination med SSRI/SNRI. Populationen er afgrænset til en præspecificeret subgruppe af patienter med utilstrækkelig respons på tre eller flere tidligere behandlinger med antidepressiva (N=132 for esketamin og N=129 for quetiapin).

Remission ved uge 8 forekom hos



Remission ved uge 32 forekom



Der var relapsfrihed fra uge 8 til uge 32 efter remission ved uge 8 hos



EQ-5D-5L-nytteværdien ved uge 16 var på 0,70 for esketamin og 0,59 for quetiapin med en forskel på 0,11 (95 % CI: 0,5; 0,17), og ved uge 32 var den på 0,67 for esketamin og 0,62 for quetiapin med en forskel på 0,04 (95 % CI: 0,02; 0,11).

Der er væsentlig usikkerhed forbundet med quetiapin som komparator; dels fordi effekterne (på alle effektmål) af esketamin sammenlignet med quetiapin kan være overestimeret, da der i dansk klinisk praksis i visse tilfælde anvendes en højere dosis af quetiapin end i ESCAPE-TRD, og dels fordi den nuværende behandling i dansk klinisk praksis er meget afhængig af den enkelte patients ønsker og symptomatologi, hvilket gør anvendelsen af quetiapin som komparator usikker ift. vurdering af hele gruppen i klinisk praksis. Det skønnes, at cirka 50 % af patientpopulationen i dag behandles med quetiapin i dansk klinisk praksis.

Der var flere uønskede hændelser i esketamin-armen end i quetiapin-armen. Dissociation forekom hos 28,1 % i esketamin-armen og 0,6 % i quetiapin-armen. Vægtøgning forekom mindre hyppigt i esketamin-armen (2,7 %) end i quetiapin-armen (12,5 %). Quetiapin er forbundet med øget risiko for større kardiovaskulære hændelser sammenlignet med benzodiapin-relaterede lægemidler. Samlet set vurderer Medicinrådet, at sikkerhedsprofilerne ikke giver anledning til generelt at foretrække at



behandle med det ene lægemiddel fremfor det andet (så længe esketamin gives under opsyn og muligheden for behandlingsstop kontinuerligt evalueres).

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets analyse er en cost-utility-analyse baseret på en markov model med en femårs tidshorisont til at estimere omkostningseffektiviteten af esketamin til behandling af behandlingsresistent depression blandt patienter med utilstrækkelig respons på mindst tre tidligere forskellige behandlinger med antidepressiva. Det primære datagrundlag for analysen er subpopulationen fra open-label RCT-studiet ESCAPE-TRD, som både data om effekt og helbredsrelateret livskvalitet målt på EQ-5D-5L kommer fra.

På baggrund af Medicinerådets gennemgang af den indsendte analyse præsenteres resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse som to lige plausible scenarier, som afspejler forskellige antagelser om behandlingsvarighed med esketamin:

- Scenarie 1: Andelen af patienter som ophører behandling ved opnåelse af vedvarende remission er ■■■ % og inden for to år med vedvarende remission har 99 % af populationen ophørt behandling.
- Scenarie 2: Andelen af patienter som ophører behandling ved opnåelse af vedvarende remission er 50 % og inden for to år med vedvarende remission har 50 % af populationen ophørt behandling. I dette scenarie er 0,5 % i behandling efter 5 år.

Resultatet af scenarie 1 viser, at de inkrementelle omkostninger mellem esketamin og quetiapin er ca. ■■■ DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,31 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. ■■■ DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultatet af scenarie 2 viser, at de inkrementelle omkostninger mellem esketamin og quetiapin er ca. ■■■ DKK, mens QALY-gevinsten ligeledes er ca. 0,31 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. ■■■ DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.

Resultatet er behæftet med væsentlige usikkerheder. Disse er både relateret til usikkerhed vedr. det kliniske datagrundlag og ansøgers indsendte model.

Usikkerhederne vedr. datagrundlaget omfatter dosis for quetiapin, som er lavere end typisk anvendt i klinisk praksis, se afsnit 2.3.3 og 3.4.1. Dette kan have medført en undervurdering af quetiapins effekt på alle effektmål, men vurderes ikke at have væsentlig indflydelse på omkostningerne. Det har ikke været muligt at belyse denne usikkerhed nærmere.

Usikkerhederne vedr. den indsendte model relaterer sig primært til antagelser om behandlingsophør, da det i klinisk praksis er uklart, hvor stor en andel af patienterne der ophører behandling ved opnået vedvarende remission, og hvor mange der fortsætter behandling med esketamin med reduceret dosis og med lavere behandlingsfrekvens, se afsnit 3.2.3 og 3.4.1. Derudover er der usikkerhed om genbehandling ved tilbagefald, som ikke var en mulighed i ESCAPE-TRD-studiet, men som er relevant i klinisk praksis, se



afsnit 3.2.3. Disse usikkerheder er kun delvist belyst gennem opstilling af to scenarier og følsomhedsanalyser, hvor antagelser om behandlingsophør er varieret med $\pm 25\%$ point, og hvor genbehandling er inkluderet som en mulighed.

Resultatet er følsomt overfor inklusion af genbehandling i modellen og i høj grad overfor ændringer i antagelser om behandlingsophør. Når genbehandling inkluderes som en mulighed i modellen, stiger ICER med ca. ■ % i scenarie 1 og ca. ■ % i scenarie 2, se afsnit 3.6.2.

I scenarie 1 stiger ICER med ca. ■ %, når andelen der ophører behandling med esketamin ændres fra 99 % til 74 % inden for to år. I scenarie 2 er resultaterne mest følsomme over for ændringer andelen, der ophører behandling ved opnået vedvarende remission, da en justering på $\pm 25\%$ point medfører en ændring i ICER på ca. ■ %. Resultaterne er derimod robuste overfor ændringer i dosis og behandlingsfrekvens, se afsnit 3.6.2.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1, diskonterede tal

	Esketamin	Quetiapin	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	4,5	4,5	0,01
Totale QALY	2,9	2,6	0,31
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Ikke relevant – næsten ingen forskel i leveår		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 252.806 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK		

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2, diskonterede tal

	Esketamin	Quetiapin	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	4,5	4,5	0,01
Totale QALY	2,9	2,6	0,31
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Ikke relevant – næsten ingen forskel i leveår		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 316.858 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK		



Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne er beregnet over en femårig periode. I år 5 er den totale budgetkonsekvens estimeret til henholdsvis ca. [REDACTED] DKK i scenarie 1 og [REDACTED] DKK i scenarie 2.

Der er betydelig usikkerhed omkring estimerne for patientantal og markedsoptag, bl.a. pga. variation i klinisk praksis. Usikkerheden kan medføre, at budgetkonsekvenserne undervurderes, og der kan opstå en pukkel af patienter i de første år, hvis esketamin anbefales, se afsnit 4.2.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Behandlingsresistent depression hos voksne	12
1.3	Esketamin.....	13
1.4	Nuværende behandling	14
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning.....	15
2.2	Kliniske studier.....	16
2.2.1	ESCAPE-TRD	19
2.2.2	SUSTAIN-3	19
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	20
2.3.1	Population.....	21
2.3.2	Intervention	25
2.3.3	Komparator	27
2.3.4	Effektmål	27
2.4	Sammenligning af effekt	28
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	28
2.4.2	Oversigt over effektestimater	28
2.4.3	Remission	29
2.4.4	Respons.....	30
2.4.5	Ændring i MADRS-score	31
2.4.6	Relapsfrihed fra uge 8 til uge 32 efter remission ved uge 8	31
2.4.7	Helbredsrelateret livskvalitet.....	32
2.5	Sammenligning af sikkerhed	32
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	35
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	36
3.1	Grundantagelser	36
3.2	Model.....	37
3.2.1	Datagrundlag.....	37
3.2.2	Modeltype og modelstruktur.....	37
3.2.3	Transitionssandsynligheder	39
3.2.4	Dødelighed	41
3.2.5	Patientbevægelser og tid i helbredsstadier	42
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	45
3.4	Omkostninger	50
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	50
3.4.2	Administrations- og monitoreringsomkostninger.....	52
3.4.3	Omkostninger til sygdomshåndtering.....	53
3.4.4	Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser	56



3.4.5	Efterfølgende behandlinger	58
3.4.6	Patientomkostninger	58
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets to scenarier	59
3.6	Resultater	60
3.6.1	Resultat af Medicinrådets scenarie 1 og scenarie 2	60
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	63
4.	Budgetkonsekvenser	72
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	72
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	72
	Referencer	74
5.	Sammensætning af fagudvalg	79
6.	Versionslog	80
7.	Bilag	81
7.1	Modelstruktur af genbehandlingsscenariet	81
7.2	Transitionssandsynligheder i ansøgers sundhedsøkonomiske model	81
7.3	Besvarelsesandele for EQ-5D-5L fordelt på måletidspunkt, eksklusiv patienter med behandlingsophør	86
7.4	Besvarelsesandele for EQ-5D-5L fordelt på måletidspunkt, inklusiv patienter med behandlingsophør	87
7.5	Tidsvinduer for EQ-5D-5L udfyldelse	89
7.6	Nytteværdier fordelt på måletidspunkt, inklusiv patienter med behandlingsophør	89
7.7	Patientbesvarelser fordelt på helbredsstadier, eksklusiv patienter med behandlingsophør	90



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 79.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
ANCOVA:	Analysis of Covariance
BOCF:	<i>Baseline observation carried forward</i>
DRG:	Diagnose-Relateret Gruppe
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
LOCF:	<i>Last observation carried forward</i>
LS:	Least Squares
MADRS:	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MDD:	Moderat til svær depressiv lidelse (<i>Major Depressive Disorder</i>)
MDE:	Moderat til svær depressiv episode (<i>Major Depressive Episode</i>)
MSM:	<i>Maudsley Staging Method</i>
NRI:	<i>Non-responder imputation</i>
OAD:	Orale antidepressiva
OR:	<i>Odds ratio</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SNRI:	<i>Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor</i>
SSRI:	<i>Selective serotonin reuptake inhibitor</i>
TCA:	Tricykliske antidepressiva
TRD:	Behandlingsresistent depression (<i>Treatment Resistant Depression</i>)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har revurderet esketamin, i kombination med en SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) eller SNRI (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*), til voksne med behandlingsresistent moderat til svær depression. Revurderingen sker på baggrund af nye data, som i modsætning til tidligere er med en aktiv komparator, og som er med 32 ugers opfølgning i modsætning 4 uger i Medicinrådets tidligere vurdering. Revurderingen omfatter en subgruppe af den samlede indikation, dvs. patienter som ikke har responderet på mindst tre tidligere forskellige behandlinger med antidepressiva under den igangværende moderate til svære depressionsepisode.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Johnson & Johnson.

Johnson & Johnson fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 19/12/2019.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende behandlingsresistent depression hos voksne og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Behandlingsresistent depression hos voksne

Depression viser sig på mange måder, men præsenterer sig typisk med symptomer som en følelse af at være trist og træt over længere tid, manglende selvværd, isolations-tendens, selvbefejdelser, nedsat eller øget appetit, tab af livslyst og måske selvmordstanker eller -planer. I alvorlige tilfælde kan der være psykotiske symptomer i form af hallucinationer og vrangforestillinger [1].

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 episoder med depression patienten tidligere har haft [2]. Nogle får kronisk depression, hvor de depressive symptomer fortsætter igennem flere år [1]. Depression ses ofte sammen med andre psykiske lidelser som f.eks. angst og personlighedsforstyrrelser og kan optræde sammen med alvorlige fysiske lidelser som f.eks. diabetes, kræft og hjertesygdom, hvorved prognosen for disse lidelser forringes betydeligt. Herudover er misbrugsproblemer også almindeligt hos patienter med svær depression.

Nogle patienter responderer ikke på den nuværende medicinske behandling, hvilket beskrives som behandlingsresistent depression. Definitionen af behandlingsresistent depression er varierende. Ifølge Sundhedsstyrelsen omfatter behandlingsresistent



depression voksne patienter over 18 år (både ambulante og indlagte) med moderat til svær depression, som diagnosticeres efter ICD-10 (WHO's diagnoseliste) kriterier og er vurderet behandlingsresistent på *rating scale for treatment-resistant depression*, f.eks. *Maudsley Staging Method* (MSM) [3].

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

I Danmark anslås prævalensen af moderat til svær depression blandt voksne at være ca. 111.000 voksne individer [4]. Det skønnes, at 72.400 af disse bliver diagnosticeret og kan komme i behandling. Ca. 14 %, svarende til ca. 10.100 voksne individer, har ikke en tilfredsstillende effekt af behandlingen [5] og er mulige kandidater til behandling med intranasal esketamin, jf. indikationen. Medicinrådet vurderer, at ca. 6000 patienter årligt henvises til ambulant behandling, og at der af disse er ca. 1000 behandlingsresistente patienter. Medicinrådet vurderer, at esketamin vil blive anvendt til en væsentlig lavere andel patienter, fordi der er mange tilgængelige behandlinger, og der vil være forsigtighed ved anvendelsen af et nyt lægemiddel. Medicinrådet anvender ansøgers estimer for markedsoptag, som er på ca. 40 patienter i år 1, 85 i år 2, 130 i år 3, 170 i år 4 og 235 i år 5, men bemærker, at antallet af mulige kandidater er forbundet med stor usikkerhed, se afsnit 4.2.

1.3 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 [6]. Esketamin udøver sin effekt i hjernen via N-methyl-D-aspartat-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 [7]. Dette antages at bidrage til at genoprette funktionen i hjerneområder involveret i reguleringen af affektiv og emotionel adfærd [7]. Esketamin, som ketamin, har dissociative effekter, der typisk giver brugeren en følelse af at forlade kroppen [6]. Andre psykotomimetiske effekter er også beskrevet.



Til behandlingen af behandlingsresistent depression hos voksne er esketamin udviklet som en nasal formulering. Den intranasale administrationsvej er forbundet med en hurtig indsættende effekt, hvorimod det kan tage flere uger at opnå en ønsket effekt med de traditionelt anvendte Orale Antidepressiva (OAD).

Herudover har esketamin også indikation til akut korttidsbehandling, og Medicinrådet har siden januar 2023 anbefalet esketamin til korttidsbehandling til patienter med depression, som har en akut øget selvmordsrisiko.

Beslutningen om at ordinere esketamin skal afgøres af en psykiater. Esketamin er beregnet til selvadministration af patienten under direkte supervision af en sundhedsperson. En behandlingssession består af nasal administration af esketamin og en observationsperiode efter administrationen. Både administrationen og den efterfølgende observationsperiode skal finde sted i passende kliniske omgivelser. På grund af muligheden for sedation, dissociation og forhøjet blodtryk skal patienten monitoreres af en sundhedsperson, indtil patienten anses for at være klinisk stabil og parat til at forlade klinikken [8].

Behandlingen med esketamin til behandlingsresistent depression omfatter en induktions-/akutfase med esketamin to gange ugentlig fra uge 0-4, startende med 28 mg eller 56 mg nasal esketamin (afhængigt af alder over/under 65 år) plus daglig OAD. Esketamin doseres herefter fleksibelt ud fra effektivitet og tolerabilitet (28 mg, 56 mg eller 84 mg). Efter 4 uger vurderes effekten af esketamin, og ved respons følger en optimerende behandlingsperiode med nasal esketamin (28 mg, 56 mg eller 84 mg), som administreres én gang ugentligt fra uge 5-8. Herefter følger en vedligeholdelsesfase, hvor esketamin administreres hver anden uge eller ugentligt. I alle faser administreres esketamin i kombination med OAD [8].

Varigheden af behandlingen esketamin er endnu uafklaret. Produktresuméet for esketamin anbefaler, at behandling af patienter, der oplever forbedring af deres depressive symptomer indenfor 4 uger, fortsætter deres behandling i minimum 6 måneder [8]. Under vedligeholdelsesfasen skal administrationen af esketamin individualiseres til den laveste dosering og hyppighed, der kan opretholdes i remission. Behovet for fortsat behandling skal jævnlige reevalueres.

1.4 Nuværende behandling

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 i 2015: *Behandlingsvejledning inklusive lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af unipolar depression*. I henhold til RADS' vejledning bør behandlingen af patienter med moderat til svær depression tilgås som følgende: Den indledende behandling af ikke-indlagte patienter skal bestå af SSRI som førstelinjebehandling, der gives over 1-3 måneder. En fuld effekt af SSRI 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,



skiftes der til andenlinjebehandling, som består af enten SSRI, SNRI, hæmmere af adrenerge receptorer eller tricykliske antidepressiva (TCA). Er der fortsat ikke tegn på bedring, henvises der til psykiater eller indlæggelse på psykiatrisk afdeling. Blandt indlagte patienter med svær depression skal overvejes start med SNRI eller TCA. Dansk registerdata viser, at SSRI og SNRI er blandt de hyppigst anvendte tredjelinjebehandlinger i Danmark [5]. Behandlingsvarigheden varierer fra patient til patient.

Til patienter, hvis sygdom er refraktær overfor behandling med antidepressiva, overvejes en række alternativer eller tillæg til den medicinske behandling. Disse inkluderer: lysterapi, psykoterapi, augmentering med antipsykotika (fx quetiapin) eller litium, ECT, magnetstimulation og i ganske særlige tilfælde isocarboxazid. En national klinisk retningslinje vedrørende vanskelig behandlelig depression er udarbejdet i 2020 af Dansk Psykiatrisk Selskab og Region Hovedstadens Psykiatri (Guideline National Klinisk Retningslinje for vanskeligt behandlelig depression (dpsnet.dk)).

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

Depression og remission af depression måles ofte på sværhedsgraden af depressive symptomer på en skala som Hamilton Depression Rating Scale (interval 0-52 point) og Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (interval 0-60 point). HDRS er den mest almindelig 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 [9]. Remission defineres som hhv. ≤ 7 på HDRS-17 og ≤ 10 på MADRS [10] uanset udgangspunkt. Ved en halvering af symptomer på begge skalaer fra baseline er der tale om et respons.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøgningen er baseret på et head-to-head studie, og der er derfor ikke udført en systematisk litteratursøgning for effekt og sikkerhed af esketamin.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier.

Tabel 1. Studier af effekt og sikkerhed af esketamin

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål
ESCAPE-TRD [NCT04338321]	Behandlingsresistent depression med en aktuel moderat til svær depressiv episode.	Esketamin (næsespray) i kombination SSRI/SNRI.	Quetiapin (oral tablet) i kombination med SSRI/SNRI	Remission ved uge 8 (MADRS-total score ≤ 10 , uden afbrydelse af nogen del af studieinterventionen før uge 8)
		Deltagere i alderen 18 til 64 år :	Deltagere i alderen 18 til 64 år:	Remission ved uge 8 og ingen tilbagefald frem til uge 32
		Uger 1–4: 56 mg (startdosis på dag 1), derefter 56 mg eller 84 mg to gange om ugen	Dag 1–2: 50 mg/dag	Ændring fra baseline (CFB) i MADRS-total score ved uge 32
		Uger 5–8: 56 mg eller 84 mg én gang om ugen	Dag 3–4: 150 mg/dag	Ændring fra baseline i MADRS-total score på dag 8
		Fra uge 9: 56 mg eller 84 mg hver anden uge eller én gang om ugen	Dag 5 og frem: 300 mg/dag (baseret på individuel vurdering af deltageren)	Ændring fra baseline i individuelle MADRS-items ved uge 32
		Deltagere mellem 65 og 74 år:	Deltagere i alderen 65 til 74 år:	Ændring fra baseline i Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) ved uge 32
		Uger 1–4: 28 mg (startdosis på dag 1), derefter 28 mg, 56 mg eller 84 mg to gange om ugen	Dag 1–3: 50 mg/dag	Score på Clinical Global Impression – Change (CGI-C) ved uge 32
		Uger 5–8: 28 mg, 56 mg eller 84 mg én gang om ugen	Dag 4–7: 100 mg/dag	Ændring fra baseline i Patient Health Questionnaire 9-item (PHQ-9) ved uge 32
		Fra uge 9: 28 mg, 56 mg eller 84 mg hver anden uge eller én gang om ugen	Dag 8: 150 mg/dag	Ændring fra baseline i Sheehan Disability Scale ved uge 32
			Dag 22 – ikke tidligere: 300 mg/dag (baseret på individuel vurdering af deltageren)	



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål
				Ændring fra baseline i helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) vurderet med 36-Item Short Form Survey (SF-36) ved uge 32
				Ændring fra baseline i HRQoL vurderet med Quality of Life in Depression Scale ved uge 32
				Ændring fra baseline i HRQoL vurderet med EQ-5D-5L ved uge 32
				Ændring fra baseline i Work Productivity and Activity Impairment: Depression questionnaire score ved uge 32
				Ændring fra baseline i behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAEs) op til uge 35
				Ændring fra baseline i TEAEs af særlig interesse op til uge 35
				Ændring fra baseline i Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ved uge 32
SUSTAIN-3 [NCT02782104]	Behandlingsresistent depression	Deltagere under 65 år (induktionsfase): Dag 1: 56 mg Dag 4: 56 mg eller 84 mg Dag 8, 11, 15, 18, 22 og 25: 56 mg eller 84 mg	Ingen	Resultater fra induktionsfasen blev vurderet op til 4 uger. Resultater fra optimerings-/vedligeholdelsesfasen blev vurderet op til 72 uger. Primære endepunkter:

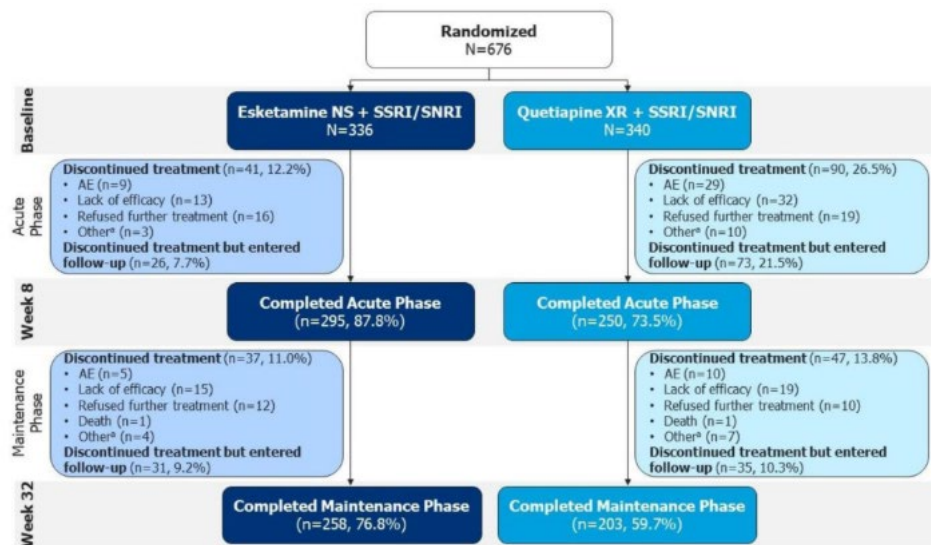


Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål
		Deltagere 65 år og ældre (induktionsfase):		Ændring fra baseline (CFB) i domænescore fra computeriseret kognitiv testbatteri:
		Dag 1: 28 mg		Detection test score
		Dag 4: 28 mg eller 56 mg		Identification test score
		Dag 8, 11, 15, 18, 22 og 25: 28 mg, 56 mg eller 84 mg		One card learning test score
				One back test score
				Groton Maze learning test score
				Ændring fra baseline i Hopkins Verbal Learning Test-Revised score
				Procentdel af deltagere baseret på C-SSRS-score
				Antal deltagere med behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAEs)
				Ændring fra baseline i:
				Puls
				Systolisk og diastolisk blodtryk
				Respirationsfrekvens
				Blodets iltmætning



2.2.1 ESCAPE-TRD

Studiet ESCAPE-TRD [11] vurderer effektiviteten og sikkerheden af esketamin sammenlignet med quetiapin hos deltagere med behandlingsresistent depression (MDD) og en aktuell moderat til svær depressiv episode. Det er et open-label, single-blind (hvor bedømmere ikke kender gruppefordelingen), multicenter, fase 3b, randomiseret og aktivt kontrolleret forsøg. Før randomisering sikrede investigator, at deltagerne havde adgang til information om psykoterapeutiske muligheder, så patienter med behandlingsresistent depression (TRD) ikke kun blev tilbudt farmakologisk behandling, men også psykoterapi. Studiet omfattede fire faser: en screeningsfase på op til 14 dage, en akut fase på 8 uger, en vedligeholdelsesfase på 24 uger og en sikkerhedsopfølgningsfase på 2 uger. Esketamin og quetiapin blev givet som tillæg til deltagernes eksisterende antidepressiv medicin (SSRI/SNRI), som de ikke havde haft effekt af. Den akutte og vedligeholdelsesfase betegnes samlet som behandlingsfasen. Studiet er afsluttet, og der er ikke anvendt nogen tidlig data cut-off i denne ansøgning. I ITT-populationen var den mediane tid i studiet 230 dage for patienter behandlet med esketamin + OAD og 238 dage for patienter behandlet med quetiapin + OAD. I subgruppen med tre eller flere tidligere behandlingssvigt, som danner grundlag for vurderingen og den sundhedsøkonomiske analyse, var den mediane tid i studiet 230,5 dage i esketamin-gruppen og 237 dage i quetiapin-gruppen. Andele med og grunde til ophør med behandling og frafaldsandele ses i Figur 2-1.



Figur 2-1. Flowchart for ESCAPE-TRD

2.2.2 SUSTAIN-3

SUSTAIN-3 er et open-label extensionsstudie, som inkluderer deltagere fra studierne TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3, SUSTAIN-1, SUSTAIN-2 samt deltagere fra amerikanske studiecentre i ESKETINTRD3006. Studiet inkluderede patienter både med og uden respons på esketamin i de tidligere studier.



SUSTAIN-3 bestod af to open-label faser med behandling med EKS NS: en 4-ugers induktionsfase (hvis relevant) og en vedligeholdelsesfase med variabel varighed. Studiet er afsluttet, og der er ikke anvendt noget tidlig data cut-off i denne ansøgning. I dette studie er 1149 esketamin-behandlede patienter fulgt i op til 6,5 år [12].

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med depression og utilstrækkeligt respons på mindst tre tidligere behandlinger (subpopulation fra ESCAPE-TRD)	Medicinrådet vurderer, at den anvendte patientpopulation overordnet afspejler den danske patientpopulation. Se dog forbehold under afsnit 2.2.1	Samme som anvendt i sammenligningen af effekt og sikkerhed
Intervention	Esketamin, næsespray. Flexibel dosering afhængig af alder og etnicitet to gange ugentligt i uge 1–4, én gang ugentligt i uge 5–8 og enten én gang ugentligt eller hver anden uge i uge 9–32.	Svarer til forventet dansk klinisk praksis	Samme som anvendt i sammenligningen af effekt og sikkerhed
Komparator	Quetiapin, oral tabletter, dagligt, doseret fleksibelt: 18–64 år: startdosis 50 mg/dag fra dag 1, med øgning til 150–300 mg/dag ved udgangen af uge 2, baseret på individuel vurdering. 65–74 år: samme doseringsskema, dog måtte dosisøgning først ske fra dag 22.	Ved augmentering gives Quetiapin gives i dansk klinisk praksis i visse tilfælde i højere dosis end i ESCAPE-TRD, hvilket kan give overestimerede effekter af esketamin sammenlignet med quetiapin i ESCAPE-TRD. Dansk klinisk praksis omfatter flere behandlinger som ikke er omfattet af studiedata.	Samme som anvendt i sammenligningen af effekt og sikkerhed
Effektmål	Respons og remission ved henholdsvis uge 8 og 32, ændring i MADRS-score fra baseline til henholdsvis uge 8 og 32, relapsfrihed indtil	Medicinrådet lægger mest vægt på remission og relapsfrihed	Helbredsrelateret livskvalitet, respons, remission og relaps.



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
uge 32 efter remission ved uge 8.		

2.3.1 Population

ESCAPE-TRD inkluderede patienter med behandlingsresistent depression, som havde haft manglende effekt af to til seks behandlinger i den aktuelle moderate til svære depressive episode. Ca. 39 % af deltagerne i ESCAPE-TRD-studiet havde haft manglende effekt af tre eller flere forskellige tidligere behandlinger. Bipolær lidelse var blandt eksklusionskriterierne.

Målpopulationen for denne ansøgning er afgrænset til patienter med utilstrækkelig respons på tre eller flere forskellige tidligere behandlinger med antidepressiva, som vurderes egnede til supplerende behandling, f.eks. med et antipsykotikum, i overensstemmelse med gældende praksis i Danmark.

Ligeledes er den anvendte population i ansøgningen og denne rapport afgrænset til patienter med utilstrækkelig respons på tre eller flere forskellige tidligere behandlinger med antidepressiva. Baselinekarakteristika ses i Tabel 3.



Tabel 3. Baselinekarateristika

	ESCAPE-TRD (ITT population)		ESCAPE-TRD (3+ tidligere 'treatment failures')		SUSTAIN-3
	Quetiapin + OAD	Esketamin + OAD	Quetiapin + OAD	Esketamin + OAD	Esketamin
	(N = 340)	(N = 336)	(N=129)	(N=132)	(N = 1,148)
Alder i år, gennemsnit (SD)	45.7 (13.38)	44.3 (13.60)	████	████	49.6 (12.28)
Køn, n (%)					
Mand	118 (34.7)	111 (33.0)	████	████	384 (33.4)
Kvinde	222 (65.3)	225 (67.0)	████	████	764 (66.6)
Race, n (%)					
Amerikansk indianer eller indfødt fra Alaska	N/A [‡]	N/A [‡]	████	████	1 (0.1)*
Asiat	10 (5.9) [‡]	9 (6.0) [‡]	████	████	45 (3.9)*
"Sort eller afroamerikansk"	7 (4.1) [‡]	5 (3.3) [‡]	████	████	45 (3.9)*
"Hvid"	152 (89.4) [‡]	137 (90.7) [‡]	████	████	996 (86.8)*



	ESCAPE-TRD (ITT population)		ESCAPE-TRD (3+ tidligere 'treatment failures')		SUSTAIN-3
	Quetiapin + OAD	Esketamin + OAD	Quetiapin + OAD	Esketamin + OAD	Esketamin
	(N = 340)	(N = 336)	(N=129)	(N=132)	(N = 1,148)
Andet	N/A [‡]	N/A [‡]	■	■	29 (2.5)*
Flere	N/A [‡]	N/A [‡]	■	■	10 (0.9)*
Ukendt/ikke rapporteret	1 (0.6) [‡]	0 [‡]	■	■	22 (1.9)*
Body mass index (BMI), gennemsnit (SD)	27.46 (5.038), n=290	26.61 (4.920), n=282	■	■	28.8 (6.23)*
Hypertensionsstatus, n (%)					
Ja	N/A	N/A	■	■	271 (23.6)* ^Ω
Nej	N/A	N/A	■	■	877 (76.4)* ^Ω
Stratificering baseret på behandlingssvigt (elektronisk case report form), n (%)					
2	211 (62.1)	204 (60.7)	■	■	N/A



	ESCAPE-TRD (ITT population)		ESCAPE-TRD (3+ tidligere 'treatment failures')		SUSTAIN-3
	Quetiapin + OAD	Esketamin + OAD	Quetiapin + OAD	Esketamin + OAD	Esketamin
	(N = 340)	(N = 336)	(N=129)	(N=132)	(N = 1,148)
≥3	129 (37.9)	132 (39.3)	■	■	N/A
Systolisk blodtryk i mmHg, gennemsnit (SD)	122.1 (10.24)	121.7 (10.92)	■	■	N/A
Diastolisk blodtryk i mmHg, gennemsnit (SD)	77.8 (8.11)	77.4 (7.91)	■	■	N/A
Alder ved MDD-diagnose, gennemsnit (SD)	34.8 (11.72)	33.5 (11.74)	■	■	N/A
Baseline MADRS total score, gennemsnit (SD)	31.0 (5.83), n=339	31.4 (6.06)	■	■	N/A
EQ-5D-5L, gennemsnit (SD)	0.5 (0.23), n=336	0.4 (0.22), n=335	■	■	N/A
Varighed af nuværende episode i uger, gennemsnit (SD)	64.6 (65.66)	68.8 (84.17)	■	■	N/A
Samlet antal depressive episoder, gennemsnit (SD)	3.6 (4.10)	3.4 (2.44)	■	■	N/A

Forkortelser: BMI = body mass index (kropsmasseindeks); EQ-5D-5L = 5-level EQ-5D version, ESK = esketamin; ITT = intention-to-treat; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MDD = svær depressiv lidelse; N/A = ikke relevant; NS = næsespray; OAD = orale antidepressiva; QTP = quetiapin; SD = standardafvigelse; XR = depotformulering (extended-release).

Hvis en patient ikke havde en værdi før dosering i SUSTAIN-3-studiet, blev den sidste registrering fra det oprindelige studie anvendt. Data markeret med ‡ er kun indsamlet for deltagere, der afgav biomarkørprøver (n=170 for QUETIAPIN og n=151 for ESKETAMIN i ITT-populationen, n=73 for QUETIAPIN og n=67 for ESKETAMIN i undergruppen). Data markeret med * stammer fra det oprindelige studie. Hypertensionstatus er klassificeret som "Ja", hvis forhøjet blodtryk er registreret i den medicinske historik.



Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at den anvendte patientpopulation overordnet afspejler den danske patientpopulation. Dog er den relevante patientpopulation i dansk klinisk praksis de patienter, der har afprøvet tre forskellige klasser af antidepressiv behandling. Desuden bidrager det med usikkerhed, at patienter med 1.-grads slægtninge med bipolær lidelse ikke er ekskluderet. Det er også værd at bemærke, at den danske patientpopulation er meget heterogen med hensyn til tidligere afprøvede behandlinger.

2.3.2 Intervention

ESCAPE-TRD: Patienterne administrerede selv esketamin næsespray under supervision på deres behandlingssteder. Vitalparametre blev vurderet før hver dosering, genvurderet ca. 40 minutter efter dosering og derefter efter klinisk behov. Startdosis af esketamin NS var afhængig af alder og etnisk oprindelse og blev derefter doseret fleksibelt:

- 18–64 år: startdosis 56 mg, fleksibel dosering med 56 eller 84 mg fra dag 4
- 65–74 år og voksne af japansk oprindelse: startdosis 28 mg, med mulighed for øgning til 56 mg fra dag 4, og derefter fleksibel dosering med 28, 56 eller 84 mg.

Behandlingen blev administreret to gange ugentligt i uge 1–4, én gang ugentligt i uge 5–8 og enten én gang ugentligt eller hver anden uge i uge 9–32.

Andelen, der ophørte med behandlingen, og årsagerne hertil ses i Tabel 4.

Tabel 4. Ophør med behandlingen og årsager hertil

	Quetiapin + OAD (N=129)	Esketamin + OAD (N=132)
Ophør med behandling i løbet af 32 uger, n (%)		
Primær årsag til ophør, n (%)		
Bivirkning		
Manglende effekt		
Tabt til opfølgning		
Minimum nødvendig dosis af forsøgsmedicin kan ikke tolereres		
Manglende overholdelse af forsøgsmedicin		
Andet		
Deltager nægtede yderligere behandling i studiet		



Interventionen i ansøgers sundhedsøkonomiske model:

Dosis og behandlingsfrekvens er angivet nedenfor og er baseret på det gennemsnitlige antal næsesprays (28 mg pr. næsespray) pr. session og gennemsnitlige antal sessioner pr. uge fra ESCAPE-TRD, undtagen for vedligeholdelse i restitutionsfasen, hvor data stammer fra SUSTAIN-1.

Induktionsfase (de første 4 uger):

- Dosis (gennemsnitligt antal næsesprays af 28 mg pr. session): 63 mg (2,26)
- Behandlingsfrekvens (gennemsnitligt antal sessioner pr. uge): 1,91

Vedligeholdelsesfase (uge 5 til 8):

- Dosis (gennemsnitligt antal næsesprays af 28 mg pr. session): 72 mg (2,59)
- Behandlingsfrekvens (gennemsnitligt antal sessioner pr. uge): 0,99

Vedligeholdelsesfase (uge 9 til 9 måneder):

- Dosis (gennemsnitligt antal næsesprays af 28 mg pr. session): 75 mg (2,67)
- Behandlingsfrekvens (gennemsnitligt antal sessioner pr. uge): 0,86

Vedligeholdelse i restitutionsfasen (efter 9 måneder):

- Dosis (gennemsnitligt antal næsesprays af 28 mg pr. session): 72 mg (2,57)
- Behandlingsfrekvens (gennemsnitligt antal sessioner pr. uge): 0,68

For at estimere sandsynligheden for, at behandlingen med esketamin afbrydes ved opnået vedvarende remission (efter 9 måneder med remission), blev sandsynligheden hentet fra SUSTAIN-1-studiet, hvor [REDACTED] % af patienterne afbrød behandlingen med esketamin umiddelbart efter opnået vedvarende remission. Samme sandsynlighed anvendes i quetiapin-armen.

For de resterende patienter med vedvarende remission blev det antaget, at behandlingen med esketamin afbrydes over tid (anvendt som en afbrydelsesrate på [REDACTED] % pr. fire-ugers cyklus). Samme sandsynlighed anvendes i quetiapin-armen. Afbrydelsesraten resulterer i, at 99 % af patienterne med vedvarende remission ophører behandlingen med esketamin indenfor 2 år.

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med andelen, der har behandlingsophør for patienter med vedvarende remission. Når patienten opnår vedvarende remission, forsøges en gradvis nedtrapning af dosis og behandlingsfrekvens. Ved fortsat vedvarende remission ved nedtrapning af dosis og behandlingsfrekvens kan seponering forsøges. Hvis seponering medfører relaps, kan genbehandling blive relevant. For enkelte patienter kan behandlingen potentielt være livslang. En systematisk opfølgingsplan skal implementeres. Hvis der ikke ses effekt indenfor fire uger, kan behandlingen seponeres. Kapacitetsbegrænsninger (personalekapacitet ved administration og monitorering) kan spille en rolle ved en eventuel anbefaling.



2.3.3 Komparator

ESCAPE-TRD: Quetiapin XR blev leveret som tabletter og selvadministreret af patienterne hjemme før sengetid. Rådgivning om medicincompliance blev givet ugentligt i uge 1–4 og hver anden uge i uge 5–32. Compliance blev kontrolleret hver fjerde uge via pilleoptælling.

Quetiapin XR blev doseret fleksibelt:

- 18–64 år: startdosis 50 mg/dag fra dag 1, med øgning til 150–300 mg/dag ved udgangen af uge 2, baseret på individuel vurdering.
- 65–74 år: samme doseringsskema, dog måtte dosisøgning først ske fra dag 22.

Andelen, der ophørte med behandlingen, og årsagerne hertil ses i Tabel 4.

Komparator i ansøgers sundhedsøkonomisk model:

Den gennemsnitlige dosis fra ESCAPE-TRD er 193 mg én gang dagligt hver uge, hvilket er den anvendte dosis i den sundhedsøkonomiske model. Det antages, at [REDACTED] % af patienterne i behandling med quetiapin ophører behandling ved opnået vedvarende remission (efter 9 måneder med remission), i overensstemmelse med data fra SUSTAIN-1-studiet. For de resterende patienter med vedvarende remission anvendes en afbrydelsessrate på [REDACTED] % pr. fire-ugers cyklus. Denne afbrydelsessrate medfører, at 96 % af patienterne med vedvarende remission ophører behandling med quetiapin inden for to år.

Medicinerådets vurdering af komparator

Quetiapin er en relevant komparator. Det er dog meget individuelt, hvordan behandlingsresistent depression behandles, og mange andre komparatorer kunne være relevante – afhængigt af, i hvilken grad afprøvelse af andre behandlingsmuligheder indgår i eventuelle opstartskriterier. Quetiapin er særligt relevant ved søvnforstyrrelser. Nogle patienter vil imidlertid ikke kunne acceptere den medfølgende sedation. Quetiapin gives i dansk klinisk praksis ofte i højere dosis (150 mg/dag allerede på dag 3 og dosis kan efterfølgende være helt op til 900 mg/dag) end i ESCAPE-TRD afhængigt af hvor godt patienten tolererer dette. Hvis quetiapin i dette studie er givet i for lave doser kan det medføre overestimerede effekter af esketamin sammenlignet med quetiapin. Dog er non-compliance lavere i studiet (0,8 %) end i dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for helbredsrelateret livskvalitet målt ved dag 15, uge 6, uge 8 og uge 32, remission ved uge 8 og 32, respons ved uge 8 og 32, ændring i scoren på MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), relapsfri remission ved uge 32 og yderligere observationelle data for remission og respons op til måned 12.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Evalueringen af effekten via MADRS er relevant, selvom Hamilton-skalaen er mere anvendt i dansk klinisk praksis. Remission og relapsfrihed tillægges større værdi end respons.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Non-Responder Imputation (NRI) for binære endepunkter og *Baseline Observation Carried Forward* (BOCF) for kontinuerte endepunkter blev anvendt efter ophør af behandling med esketamin/quetiapin (på trods af eventuelle målinger efter behandlingsophør - "discontinued treatment, but entered follow-up" i Figur 2-1). Ansøger havde protokolleret anvendelse af Last Observation Carried Forward (LOCF), og resultater herfra er præsenteret i Reif et al. 2023 [11]. I appendix'et til Reif et al. 2023 (Table s5) er der præsenteret analyser, hvor målinger efter ophør af den behandling, patienterne var randomiseret til, blev anvendt (ITT-analyse). EMA efterspurgte anvendelse af BOCF, og resultaterne med anvendelse af BOCF er rapporteret i EMAs vurderingsrapport.

Binære endepunkter blev analyseret ved hjælp af Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test, med justering for randomiseringsstratifikationsfaktorer (alder: 18–64 år / 65–74 år; antal tidligere behandlingssvigt: 2 / 3+) i analyser af hele populationen (ingen justering i subgruppeanalyser, da antallet af tidligere behandlingssvigt ikke længere er relevant (alle patienter har 3+ svigt i subgruppeanalyserne), og der er et utilstrækkeligt antal ældre patienter).

Kontinuerte endepunkter blev analyseret ved hjælp af analyse af kovarians (ANCOVA) modeller, med justering for både randomiseringsstratifikationsfaktorer og baseline-score i analyser af hele populationen (kun justeret for baseline-score i subgruppeanalyser).

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Antagelsen i BOCF og NRI om, at frafald har samme betydning for alle studiedeltagere og dermed på tværs af de to behandlingsarme er problematisk – særligt i et open-label studie [13] – med frafaldsande, som er forskellige for de to behandlingsarme. Dog synes resultaterne i Reif et al. 2023 (ITT-population) at være sammenlignelige, hvad enten der blev anvendt non-responder imputation for dem med behandlingsophør, eller om deres målinger blev anvendt.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

I Tabel 5 ses en oversigt over effektestimaterne fra ESCAPE-TRD.

Tabel 5. Oversigt over effektestimater fra ESCAPE-TRD i subgruppen med mindst tre tidligere 'treatment failures'

Effektmål	Quetiapin + OAD (N=129)	Esketamin + OAD (N=132)	Esketamin sammenlignet med quetiapin
Remission ved uge 8	■	■	■ ■



Effektmål	Quetiapin + OAD (N=129)	Esketamin + OAD (N=132)	Esketamin sammenlignet med quetiapin
Remission ved uge 32	■	■	■ ■
Respons ved uge 8	■	■	■ ■
Respons ved uge 32	■	■	■ ■
Ændring i MADRS-score fra baseline til uge 8	■	■	■
Ændring i MADRS-score fra baseline til uge 32	■	■	■
Relapsfrihed fra uge 8 til uge 32 efter remission ved uge 8	■	■	■ ■

2.4.3 Remission

Remission ved uge 8 er defineret ved en MADRS på 10 eller mindre ved uge 8. Remission ved uge 32 er defineret ved en MADRS på 10 eller mindre ved både uge 8 og 32. I analysen af remission ved uge 8 var der 73,6 % uden imputering af MADRS-scoren i quetiapin-gruppen og 90,9 % i esketamin-gruppen, og i analysen af remission ved uge 32 var 56,6 % uden imputering af MADRS-scoren i quetiapin-gruppen og 73,5 % i esketamin-gruppen. Resultater ses i Tabel 5.

Tabel 5. Remission ved uge 8 og 32 (subgruppe med 3+ tidligere 'treatment failures')

	Quetiapin + OAD (N=129)	Esketamin + OAD (N=132)
Uge 8		
Individer med remission, n (%)	■	■
Forskel i procentpoint (95% CI)	Reference	■
Odds ratio (95% CI)	Reference	■



	Quetiapin + OAD (N=129)	Esketamin + OAD (N=132)
Uge 32		
Individer med remission, n (%)	████	████
Forskel i procentpoint (95% CI)	Reference	████
Odds ratio (95% CI)	Reference	████

Abbreviations: CI, confidence interval; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; OAD, oral antidepressants; OR, odds ratio.

I SUSTAIN-3 var andelen af deltagere i remission under vedligeholdelsesfasen 48,5 % ved uge 112.

Medicinerådets vurdering af remission

Esketamin vurderes at øge sandsynligheden for remission sammenlignet med quetiapin, selvom forskellen mellem esketamin og quetiapin kan være overestimeret ift. den quetiapin-dosis, der anvendes i dansk klinisk praksis. I et RCT af quetiapin var andelen med remission i uge 6 på 35 % for 150 mg/dag og 42,5 % for 300 mg/dag [14]. Der er mulighed for at nogle patienter kan opnå en langvarig remission jf. SUSTAIN-3.

2.4.4 Respons

Respons er defineret ved en MADRS på 10 eller mindre eller en forbedring i MADRS på mindst 50 % fra baseline. Der er samme frekvenser af imputering som beskrevet under afsnit 2.3.3. Resultater ses i Tabel 6.

Tabel 6. Respons ved uge 8 og 32 (subgruppe med 3+ tidligere 'treatment failures')

	QUETIAPIN + OAD (N=129)	ESKETAMIN + OAD (N=132)
Week 8		
Individer med respons, n (%)	████	████
Forskel i procentpoint (95% CI)	Reference	████
Odds ratio (95% CI)	Reference	████
Week 32		
Individer med respons, n (%)	████	████
Forskel i procentpoint (95% CI)	Reference	████
Odds ratio (95% CI)	Reference	████

Forkortelser: CI, konfidence interval; OAD, oral antidepressants.



2.4.5 Ændring i MADRS-score

Ændring fra baseline til uge 8 og 32 ses i Tabel 7. Der er samme frekvenser af imputering som beskrevet under afsnit 2.3.3.

Tabel 7. Ændring i MADRS-score fra baseline til uge 8 og 32 (subgruppe med 3+ tidligere 'treatment failures')

	Quetiapin + OAD (N=129)	Esketamin + OAD (N=132)
Uge 8		
Individer uden BOCF imputation, n (%)	████	████
Gennemsnitlig ændring fra baseline (95% CI)	████	████
Forskel mellem esketamin og quetiapin i ændring fra baseline (95% CI)	Reference	████
Uge 32		
Individer uden BOCF imputation, n (%)	████	████
Gennemsnitlig ændring fra baseline (95% CI)	████	████
Forskel mellem esketamin og quetiapin i ændring fra baseline (95% CI)	Reference	████

Forkortelser: CI, konfidence interval; NS, nasal spray; OAD, oral antidepressants; BOCF: baseline observation carried forward.

Medicinerådets vurdering af ændring i MADRS-score

Esketamin vurderes at mindske MADRS-scoren sammenlignet med quetiapin, selvom forskellen mellem esketamin og quetiapin kan være overestimeret ift. den quetiapin-dosis, der anvendes i dansk klinisk praksis.

2.4.6 Relapsfrihed fra uge 8 til uge 32 efter remission ved uge 8

Resultater for relapsfrihed fra uge 8 til uge 32 efter remission ved uge 8 ses i Tabel 8. Relapser blev defineret ved:

- En MADRS-score, der forværredes til 22 eller højere ved to på hinanden følgende vurderinger med 5 til 15 dages mellemrum;
- Indlæggelse på grund af forværring af depression, selvmordsforebyggelse eller selvmordsforsøg;
- Selvmordsforsøg;
- Gennemført selvmord;
- Eller enhver anden hændelse, som efter undersøgelseslægens vurdering indikerede tilbagefald.



Tabel 8. Relapsfrihed fra uge 8 til uge 32 efter remission ved uge 8 (subgruppe med 3+ tidligere 'treatment failures')

	Quetiapin + OAD (N=129)	Esketamin + OAD (N=132)
Remission ved uge 8 og relapsfrihed ved uge 32, n (%)	■	■
Forskel i procentpoint (95% CI)	Reference	■
Odds ratio (95% CI)	Reference	■

Forkortelser: CI, konfidence interval; ESK, esketamine; NS, nasal spray; OAD, oral antidepressants; QTP, quetiapine; XR, extended-release;

Medicinerådets vurdering af relapsfrihed fra uge 8 til uge 32 efter remission ved uge 8
Esketamin vurderes at mindske sandsynligheden for relaps sammenlignet med quetiapin, selvom forskellen mellem esketamin og quetiapin kan være overestimeret ift. den quetiapin-dosis, der anvendes i dansk klinisk praksis. Andelen med remission ved uge 8 og relapsfrihed indtil uge 32 anslås at være højere i dansk klinisk praksis end de 7,8 % i ESCAPE-TRD for quetiapin.

2.4.7 Helbredsrelateret livskvalitet

Måling af og resultater for helbredsrelateret livskvalitet ved EQ-5D-5L gennemgås i afsnit 3.3.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

I ESCAPE-TRD blev sikkerhedsdata for både ITT-populationen og subgruppen leveret for det sikkerhedsanalysesæt, som inkluderer alle randomiserede deltagere, der modtog mindst én dosis af interventionsbehandlingen. En uønsket hændelse blev betragtet som behandlingsfremkaldt, hvis den opstod efter administration af den første dosis og op til 14 dage efter den sidste dosis af forsøgsmedicinen. En alvorlig uønskede hændelse blev betragtet som behandlingsfremkaldt, hvis den opstod inden for 30 dage efter den sidste dosis af forsøgsmedicinen.

I SUSTAIN-3 blev sikkerhedsdata leveret for alle deltagere, som modtog mindst én dosis af interventionsbehandlingen (All Enrolled Analysis Set). En uønsket hændelse, der opstod i induktions- eller optimerings-/vedligeholdelsesfasen og førte til studieafbrydelse, blev betragtet som behandlingsfremkaldt.

Tabel 9 præsenterer sikkerhedsdata fra ESCAPE-TRD og SUSTAIN-3. Der var flere uønskede hændelser i esketamin-armen end i quetiapin-armen. Dosisreduktioner, afbrydelser uanset årsag og afbrydelser på grund af uønskede hændelser forekom mindre hyppigt i esketamin-armen end i quetiapin-armen. Der var ét dødsfald (ukendt årsag) i esketamin-armen, og ét dødsfald (pga. cerebrovaskulær hændelse) i quetiapin-armen.



Ved tidligere vurdering af esketamin udtrykte Medicinrådet bekymring over dissociation og misbrug af esketamin som en uønsket hændelse. I ESCAPE-TRD forekom dissociation hos 28,1 % for esketamin og 0,6 % for quetiapin, men hændelserne var generelt milde eller moderate og forbigående. Ny data på misbrug er blevet præsenteret for en subgruppe (N=26) i et observationelt studie (REAL-ESK), hvor der ikke blev observeret misbrug [15]. Derudover er der i FDA adverse event reporting system fundet mindre alkohol og 'substance' misbrug ved esketamin end komparatoren paracetamol, som ikke menes at have en effekt på alkohol og 'substance' misbrug [16].

Vægtøgning forekom sjældnere for esketamin (2,7 %) end for quetiapin (12,5 %). Derudover tyder observationelle data på, at quetiapin er forbundet med risiko for større kardiovaskulære hændelser [17].

Tabel 9. Uønskede hændelser

	Quetiapin + OAD (N=128) (subgroup, ESCAPE- TRD)	Esketamin + OAD (N=131) (subgroup, ESCAPE- TRD)	Quetiapin + OAD (N=336) (ITT, ESCAPE- TRD)	Esketamin + OAD (N=334) (ITT, ESCAPE- TRD)	Esketamin (N=1,148) (SUSTAIN-3)
Antal uønskede hændelser (AEs), n	████	████	825	6,737	N/A
Antal og andel af patienter med ≥1 AE, n (%)	████	████	262 (78,0)	307 (91,9)	1089 (94,9)
Antal alvorlige AE *, n	████	████	19	20	N/A
Antal og andel af patienter med ≥1 alvorlig AE*, n (%)	████	████	17 (5,1)	19 (5,7)	216 (18,8)
Antal formodede bivirkninger (adverse reactions), n	████	████	435	6,138	N/A
Antal og andel af patienter med ≥1 formodet bivirkning, n (%)	████	████	208 (61,9)π	283 (84,7)π	858 (74,7)Ω



	Quetiapin + OAD (N=128) (subgroup, ESCAPE- TRD)	Esketamin + OAD (N=131) (subgroup, ESCAPE- TRD)	Quetiapin + OAD (N=336) (ITT, ESCAPE- TRD)	Esketamin + OAD (N=334) (ITT, ESCAPE- TRD)	Esketamin (N=1,148) (SUSTAIN-3)
Antal og andel af patienter med dosisreduktion, n (%)	■	■	37 (11,0)	21 (6,3)	14 (3,1%) ud af 458 i induktionsfasen og 202 (18,2%) ud af 1,110 i løbet af vedligeholdelsesfasen
Antal og andel af patienter, der afbryder behandling uanset årsag, n (%)	■	■	137 (40,3), n=340	78 (23,2), n=336	468 (40,8)
Antal og andel af patienter, der afbryder behandling på grund af bivirkninger, n (%)	■	■	37 (11,0)	14 (4,2)	72 (6,3)

Forkortelserne: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT = intention-to-treat; OAD = orale antidepressiva; TEAE = behandlingsrelaterede bivirkninger (treatment-emergent adverse events).

En alvorlig bivirkning (*) defineres som en hændelse eller reaktion, der ved enhver dosis medfører død, er livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af eksisterende hospitalsindlæggelse, medfører vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller resulterer i en medfødt misdannelse eller fødselsdefekt. Den fulde definition findes hos ICH.

CTCAE version 5.0 (§) skal anvendes, hvis den er tilgængelig. CTCAE anvendes dog ikke rutinemæssigt ved denne indikation (*), og derfor blev det nødvendige spørgeskema til vurdering ikke anvendt i de pågældende studier.

TEAE'er, der muligvis er relateret til studiedrægmidlet, er markeret med π. Ω angiver TEAE'er, der muligvis er relateret til det intranasale lægemiddel, inklusive relationer til studiedrægmidlet klassificeret som mulige, sandsynlige og meget sandsynlige. ¥ henviser til forekomsten af én eller flere TEAE'er, der fører til dosisreduktion eller afbrydelse af behandling med ESK.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Esketamin og quetiapin har forskellige sikkerhedsprofiler, men samlet set vurderer Medicinrådet, at sikkerhedsprofilerne ikke giver anledning til generelt at foretrække at behandle med det ene lægemiddel fremfor det andet. Nogle individer er imidlertid så følsomme for quetiapins vægtøgende effekt, at anvendelsen af dette lægemiddel er kontraindiceret. I sådanne tilfælde vil det være vigtigt i stedet at kunne anvende en anden behandling som fx esketamin.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentligste usikkerheder er:

- Der er stor usikkerhed forbundet med andelen, der har behandlingsophør for patienter med vedvarende remission.
- Der er væsentlig usikkerhed forbundet med quetiapin som komparator; dels fordi effekterne af esketamin sammenlignet med quetiapin kan være overestimeret, da der i dansk klinisk praksis i visse tilfælde anvendes en højere dosis af quetiapin end i ESCAPE-TRD, og dels fordi den nuværende behandling i dansk klinisk praksis er meget afhængig af den enkelte patients ønsker og symptomatologi, hvilket gør anvendelsen af quetiapin som komparator usikker ift. vurdering af hele gruppen i klinisk praksis.
- Behandlingen er potentielt langvarig (flere år) for nogle patienter, hvorimod effektestimaterne for esketamin sammenlignet med quetiapin er med maksimalt 32 ugers opfølgning. Det er dog vist, at vedvarende remission kan opnås med esketamin (48,5 % ved uge 112).



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med esketamin + perorale antidepressiva sammenlignet med quetiapin + perorale antidepressiva.

Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse præsenteres som to lige plausible scenarier, som afspejler forskellige antagelser om behandlingsvarighed med esketamin:

- Scenarie 1: Andelen af patienter som ophører behandling ved opnåelse af vedvarende remission er ■ % og inden for to år med vedvarende remission har 99 % af populationen ophørt behandling.
- Scenarie 2: Andelen af patienter som ophører behandling ved opnåelse af vedvarende remission er 50 % og inden for to år med vedvarende remission har 50 % af populationen ophørt behandling.

Begrundelse bag de to scenarier er angivet i afsnit 2.3.2 og 3.2.3.

3.1 Grundantagelser

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv. Effekter og omkostninger er diskonteret med 3,5 % pr. år i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 44 år, hvilket svarer til gennemsnitsalderen for den subgruppe i ESCAPE-TRD-studiet [11], som tidligere har afprøvet mindst tre forskellige antidepressiva. Den anvendte tidshorisont i analysen er fem år.

Ansøger anvender en cykluslængde på fire uger. Der anvendes *halvcyklus-korrektion*.

Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 3.3) og justering for baggrunds dødelighed (se afsnit 3.2.4) i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af analysetype og grundantagelser

Medicinrådet anvender ansøgers analysetype og grundantagelser inkl. en tidshorisont på 5 år. Sygdoms- og behandlingsforløbet for patientgruppen er forbundet med betydelig usikkerhed både inden for de 5 år og efter de 5 år. En tidshorisont på 5 år anvendes, fordi det ikke er klinisk muligt at vurdere, hvordan patienterne efter 5 år vil bevæge sig mellem modellens helbredsstadier.



3.2 Model

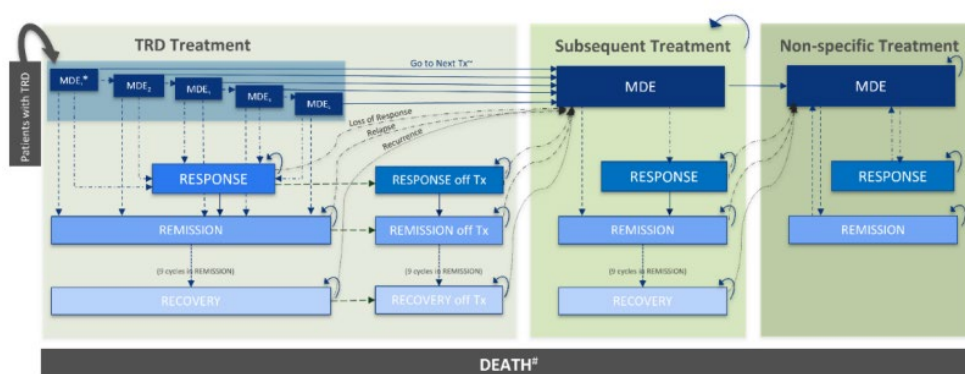
3.2.1 Datagrundlag

Analysen er baseret på subgruppen af patienter med behandlingsresistent depression, som tidligere har afprøvet mindst tre forskellige antidepressiva fra ESCAPE-TRD [9].

3.2.2 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en *Markov-model*. Strukturen i den sundhedsøkonomiske model er illustreret i Figur 2. Patienterne bevæger sig i modellen mellem syv gensidigt udelukkende helbredsstadier. Se yderligere beskrivelse af hvert stadie i Tabel 10.

Det er muligt at inkludere genbehandling via et ottende helbredsstadie, som også er beskrevet i tabellen.



Figur 2 – Illustration af strukturen i ansøgers sundhedsøkonomiske model med syv helbredsstadier (MDE, respons, remission, vedvarende remission (recovery), efterfølgende behandling, ikke-specificeret behandling, død) og mulige transitioner mellem stadiene. Note: Muligheden for genbehandling fremgår ikke af figuren, men kan ses i bilag 7.1.

Tabel 10. Beskrivelse af de forskellige helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model

Helbredsstadie	Beskrivelse
MDE (initial TRD-behandling)	Patienterne indtræder i 'MDE (initial TRD-behandling)', hvor patienterne har en moderat til svær depressiv sygdom og har afprøvet mindst tre forskellige antidepressiva. Her behandles alle patienter med perorale antidepressiva i kombination med enten esketamin eller quetiapin. En patient kan maksimalt forblive i 'MDE (initial TRD-behandling)' i fem cyklusser, og overgår herefter til 'MDE (genbehandling)', hvis patienterne ikke oplever respons eller remission. Herfra kan patienterne overgå til: Respons, remission, 'MDE (efterfølgende behandling)' eller død.



Helbredsstadie	Beskrivelse
Respons	≥ 50 % forbedring i MADRS-score sammenlignet med baseline, men hvor scoren stadig er > 10. Patienter der ophører behandling vil fortsat forblive i respons-stadiet. Herfra kan patienterne overgå til: Remission, 'MDE (efterfølgende behandling)', 'MDE (ikke-specificeret behandling)' eller død.
Remission	MADRS-score ≤ 10. Patienter der ophører behandling vil fortsat forblive i remission-stadiet. Herfra kan patienterne overgå til: Vedvarende remission (efter ni uafbrudte cyklusser), 'MDE (efterfølgende behandling)', 'MDE (ikke-specificeret behandling)' eller død.
Vedvarende remission	En patient betragtes som værende i vedvarende remission efter at have været i remission-stadiet i ni uafbrudte cyklusser. Patienter der ophører behandling vil fortsat forblive i vedvarende remission-stadiet. Herfra kan patienterne overgå til: 'MDE (efterfølgende behandling)', 'MDE (ikke-specificeret behandling)' eller død.
MDE (genbehandling) [Dette stadie kan in/ekskluderes i analysen. Det er ikke inkluderet i ansøgers analyse]	Patienter, der tidligere har haft god effekt, kan ved tilbagefald fra vedvarende remission (uden behandling) genbehandles med perorale antidepressiva i kombination med enten esketamin eller quetiapin. Behandlingsforløbet følger samme struktur som ved initial TRD-behandling, dog uden et respons-stadie. Det er muligt for patienter at blive genbehandlet to gange, dvs. overgå to gange fra vedvarende remission-stadiet (uden behandling) til 'MDE (genbehandling)' ved tilbagefald. Herefter overgår patienten til 'MDE (efterfølgende behandling)' ved tilbagefald. Patienter der ophører behandling i remission- og vedvarende remission-stadiet vil fortsat forblive i de respektive helbredsstadier. Herfra kan patienterne overgå til: 'MDE (efterfølgende behandling)' eller død.
MDE (efterfølgende behandling)	Patienterne kan overgå til 'MDE (efterfølgende behandling)', hvis der ikke opnås effekt i 'MDE (initial TRD-behandling)' eller ved tilbagefald fra respons-, remission- eller vedvarende remission-stadiet. Her behandles alle patienter med perorale antidepressiva. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig effekt efter tre linjers efterfølgende behandling, overgår patienten til 'MDE (ikke-specificeret behandling)'. Herfra kan patienterne overgå til: Respons, remission, MDE (ikke-specificeret behandling) eller død.



Helbredsstadie	Beskrivelse
MDE (ikke-specificeret behandling)	Patienter overgår til 'MDE (ikke-specificeret behandling)', når patienterne har været igennem de maksimalt tre efterfølgende behandlingslinjer, som modellen tillader, eller ved tilbagefald fra respons-, remission- eller vedvarende remission-stadiet. I 'MDE (ikke-specificeret behandling)' bevæger patienterne sig frem og tilbage imellem henholdsvis respons- og remission-stadiet. Herfra kan patienterne overgå til: Respons, remission eller død.
Død	Patienten er død.

Forkortelse: MDE, moderat til svær depressiv episode (*Major Depressive Disorder*); TRD, behandlingsresistent depression (*Treatment Resistant Depression*).

Medicinerådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinerådet anvender ansøgers valg af modeltype og modelstruktur. Dog vurderer Medicinerådet, at det ikke er plausibelt, at patienter i dansk klinisk praksis vil modtage behandling i mere end én cyklus (4 uger), hvis der ikke ses effekt af behandlingen. Modellen er derfor justeret, så patienter, der ikke opnår effekt efter én cyklus i 'MDE (initial TRD-behandling)', overgår til 'MDE (efterfølgende behandling)'.

Medicinerådet inkluderer muligheden for genbehandling i en følsomhedsanalyse, se begrundelse under Medicinerådets vurdering i afsnit 3.2.3.

3.2.3 Transitionssandsynligheder

Transitionssandsynlighederne i den sundhedsøkonomiske model bestemmer, hvordan patienter bevæger sig mellem og hvor længe de opholder sig i de forskellige helbredsstadier (se afsnit 3.2.5). Disse sandsynligheder er primært baseret på data fra ESCAPE-TRD-studiet [11]. En oversigt over alle anvendte transitionssandsynligheder, herunder antagelser og datakilder, fremgår af bilag 7.2.

Transitionssandsynligheden for behandlingsophør ved opnåelse af vedvarende remission er ■■■ %, og er baseret på SUSTAIN-1-studiet [18]. Sandsynligheden for behandlingsophør i vedvarende remission-stadiet er ■■■ % pr. cyklus, hvilket bygger på antagelsen om, at 99 % af patienter i behandling med esketamin ophører behandlingen inden for to år (bilag 7.2).

Transitionssandsynlighederne for tilbagefald med initial TRD behandling er antaget at svare til dem observeret i ITT-populationen fra ESCAPE-TRD-studiet [11], grundet et begrænset antal observationer. Transitionssandsynlighederne for tilbagefald i efterfølgende behandling er ens i de to behandlingsarme, og baseret på data fra Rush et al [19]. Alle transitionssandsynlighederne for ikke-specificeret behandling er også ens i de to behandlingsarme, og er estimeret ud fra Edwards et al. [20], som viser, at behandlingseffekten forventes at aftage, jo senere patienterne befinder sig i behandlingsforløbet (bilag 7.2).



Transitionssandsynlighederne ved genbehandling er baseret på antagelser fra den initiale TRD-behandling med henholdsvis esketamin og quetiapin, da genbehandling ikke var en mulighed i ESCAPE-TRD-studiet [11]. En undtagelse er transitionssandsynligheden fra 'MDE (genbehandling)' til remission-stadiet, hvor ansøgeren antager, at 100 % af de genbehandlede patienter opnår remission efter én cyklus i 'MDE (genbehandling)' (bilag 7.2).

I modellen forbliver patienter, der ophører initial TRD behandling i respons-, remission- eller vedvarende remission-stadiet, i det pågældende helbredsstadie. Ansøger anvender samme transitionssandsynligheder for tilbagefald og overgang fra respons til remission, som med initial TRD-behandling, selvom patienterne ikke er i behandling (bilag 7.2). Dette skyldes mangel på data for patienter, der ophører behandling.

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynlighederne

Medicinrådet vurderer, at der er betydelig usikkerhed forbundet med antagelserne for behandlingsophør, som indgår i modellen. Ansøger antager, at ■ % af patienterne ophører behandling ved overgang fra remission-stadiet til vedvarende remission-stadiet, og at 99 % ophører behandling med esketamin inden for to år i vedvarende remission-stadiet. I praksis ophører nogle patienter behandling, fordi de ikke ønsker at fortsætte den hyppige ambulante behandling, når de har opnået vedvarende remission. Samtidig vurderer Medicinrådet, at patienter med god effekt af esketamin typisk vil fortsætte på behandlingen – dog med nedtrapning af dosis og behandlingsfrekvens, med undtagelse af patienter med selvmordsrisiko. Det er samlet set usikkert, hvor mange patienter der reelt vil ophøre behandling ved remission og vedvarende remission (se afsnit 2.3.2). Derfor opstilles følgende to lige plausible scenarier for behandling med esketamin:

- Scenarie 1: Andelen af patienter som ophører behandling ved opnåelse af vedvarende remission er ■ % og inden for to år med vedvarende remission har 99 % af populationen ophørt behandling.
- Scenarie 2: Andelen af patienter som ophører behandling ved opnåelse af vedvarende remission er 50 % og inden for to år med vedvarende remission har 50 % af populationen ophørt behandling.

De samme transitionssandsynligheder anvendes i begge behandlingsarme.

Sandsynligheden for ophør inden for to år er beregnet som en ophørsrate pr. cyklus i vedvarende remission-stadiet, henholdsvis ca. 20 % i scenarie 1 og ca. 4 % i scenarie 2, og anvendes således i begge behandlingsarme i modellen for at sikre ensartethed, men de er beregnet med udgangspunkt i antagelser om behandlingsvarighed for esketamin.

Medicinrådet bemærker, at kun 50 % af patienterne ophører behandling inden for to år med vedvarende remission i scenarie 2, hvilket medfører, at 0,5 % fortsat er i behandling efter tidshorizonten på fem år. Dette skyldes, at der ikke tilføres nye patienter til vedvarende remission-stadiet fra remission-stadiet cyklus 9, og der løbende sker tilbagefald, behandlingsophør og dødsfald i vedvarende remission-stadiet. Medicinrådet vurderer, at dette ikke har væsentlig betydning for modellens samlede resultater. Samtidig vurderes det som klinisk plausibelt, at enkelte patienter med god effekt af



esketamin kan være i langvarig behandling, hvilket understøtter relevansen af at inkludere scenarie 2 i analysen, se afsnit 2.6.

Medicinrådet vurderer dog, at der fortsat er stor usikkerhed forbundet med behandlingsvarigheden i de to scenarier. På baggrund af denne usikkerhed er der gennemført følsomhedsanalyser, hvor andele for behandlingsophør i henholdsvis scenarie 1 og scenarie 2 justeres op og ned med 25 %-point (se afsnit 3.6.2). Se afsnit 3.4.1 vedr. usikkerhed relateret til nedtrapning af dosis og behandlingsfrekvens.

Medicinrådet vurderer, at det er plausibelt, at patienter med tidligere god effekt (vedvarende remission) af henholdsvis esketamin og quetiapin kan genbehandles ved tilbagefald, men der er betydelig usikkerhed forbundet med at inkludere genbehandling i analysen. Usikkerheden vedrører antagelser om effekt, dosering og sikkerhed, da genbehandling ikke var en mulighed i ESCAPE-TRD studiet [11]. Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvori genbehandling med esketamin og quetiapin er muligt (se afsnit 3.6.2). Ansøger antager, at 100 % af de genbehandlede patienter opnår remission efter én cyklus i 'MDE (genbehandling)'. Medicinrådet vurderer, at denne antagelse ikke er klinisk plausibel, men fastholder den i modellen, idet det anerkendes, at patienter med tidligere god effekt sandsynligvis også vil have gavn af genbehandling. Effekten for genbehandlede patienter vurderes dog formentlig at være overvurderet.

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med anvendelsen af samme transitionssandsynligheder for patienter i behandling og patienter, der har ophørt behandling i respons-, remission- og vedvarende remission-stadiet. For patienter, der har ophørt behandling, kan andelen, der oplever tilbagefald, være undervurderet, mens andelen, der overgår fra respons til remission, kan være overvurderet.

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med transitionssandsynlighederne i ikke-specificeret behandling, som er baseret på Edwards et al [20]. På baggrund af dette gennemfører Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor transitionssandsynlighederne i ikke-specificeret behandling justeres med $\pm 25\%$, se afsnit 3.6.2.

3.2.4 Dødelighed

Ansøger har estimeret risikoen for død i de to behandlingsarme ved at kombinere alders- og kønsspecifik baggrunds dødelighed i Danmark med en selvmordsrelateret dødelighed, som er forskellig afhængig af, hvilket helbredsstadie patienterne befinder sig i. Den samlede dødelighed er beregnet ved først at estimere en vægtet baggrunds dødelighed baseret på danske data og kønsfordelingen i ESCAPE-TRD-populationen [11], hvorefter en årlig, stadiespecifik selvmordsrisiko er lagt til. Selvmordsrisikoen er estimeret ud fra en metaanalyse af Bergfeld et al. [21], da ansøger vurderede, at selvmordsdata fra ESCAPE-TRD-studiet [11] er utilstrækkelig, se afsnit 2.5. Metaanalysen estimerer incidensen af selvmord til 0,47 pr. 100 patientår blandt patienter med TRD. Incidensen pr. 100 patientår angiver antallet af registrerede tilfælde i forhold til den samlede tid, patienter er blevet fulgt. Denne risiko anvendes i MDE-stadierne, mens den antages at være halveret i respons-stadierne og nul i remission- og vedvarende-remission-stadierne.



Medicinrådets vurdering af dødelighed

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser, men bemærker, at den estimerede forskel i leveår kun er 0,01 på fem år (se afsnit 3.2.5). Derfor vælger Medicinrådet herfra at undlade afrapportering af omkostninger per vundne leveår.

3.2.5 Patientbevægelser og tid i helbredsstadier

Tabel 11 viser gennemsnitlig modelleret tid på tværs af de enkelte helbredsstadier. Patienter i behandling med esketamin tilbringer gennemsnitligt ca. 10 mdr. mindre i MDE-stadierne og gennemsnitligt ca. 10 måneder længere i vedvarende remission-stadierne sammenlignet med patienter, der behandles med quetiapin. Tiden i respons- og remission-stadierne er nogenlunde ens for begge behandlinger, og den samlede forventede levetid er næsten identisk.

Tabel 11. Medicinrådets analyse af modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder og år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

Helbredsstadier	Esketamin, mdr. [år]	Quetiapin, mdr. [år]	Forskel, mdr. [år]
MDE	34,95 [2,91]	44,95 [3,75]	-10,00 [-0,84]
Respons	3,25 [0,27]	3,66 [0,30]	-0,41 [-0,03]
Remission	6,72 [0,56]	5,60 [0,47]	1,12 [0,09]
Vedvarende remission	14,27 [1,19]	4,86 [0,41]	9,41 [0,87]
Totale leveår	[4,93]	[4,92]	[0,01]

Tabel 12 viser den gennemsnitlige tid i de enkelte helbredsstadier ved initial TRD-behandling. Der ses ingen forskel mellem de to behandlingsarme i 'MDE (initial TRD behandling)', da Medicinrådet har justeret, så patienter, der ikke opnår effekt efter én cyklus i 'MDE (initial TRD behandling)', overgår til 'MDE (efterfølgende behandling)' (se afsnit 3.2.2). Til gengæld viser tabellen, at patienter i behandling med esketamin tilbringer længere tid i respons-, remission- og vedvarende remission-stadiet sammenlignet med patienter i behandling med quetiapin. Det ses, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed er længere for esketamin end for quetiapin i både scenarie 1 og scenarie 2 med en forskel på henholdsvis 2,79 mdr. og 3,63 mdr.



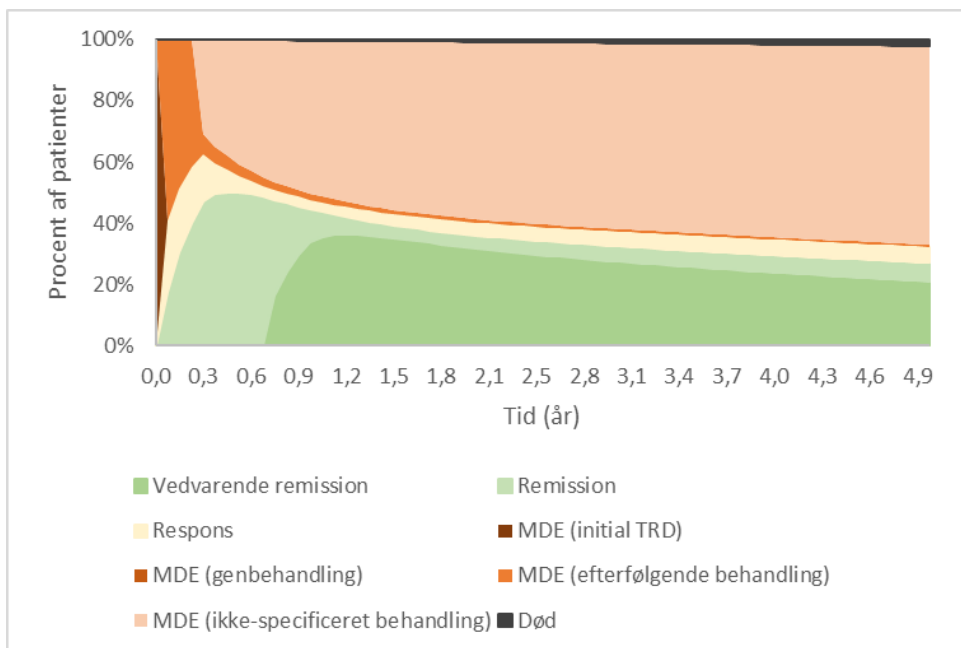
Tabel 12. Medicinrådets analyse af modelleret tid i de enkelte helbredsstadier med initial TRD behandling, gennemsnit i måneder og år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

Helbredsstadier (initial TRD behandling)		Esketamin, mdr. [år]	Quetiapin, mdr. [år]	Forskel, mdr. [år]
MDE		0,46 [0,04]	0,46 [0,04]	0,00 [0,00]
Respons		0,59 [0,05]	0,24 [0,02]	0,35 [0,03]
Remission		2,73 [0,23]	0,84 [0,07]	1,89 [0,16]
Vedvarende remission	Scenarie 1	0,80 [0,07]	0,24 [0,02]	0,56 [0,05]
	Scenarie 2	2,01 [0,17]	0,60 [0,05]	1,41 [0,12]
Totale leveår	Scenarie 1	4,58 [0,38]	1,78 [0,15]	2,79 [0,23]
	Scenarie 2	5,79 [0,48]	2,15 [0,18]	3,63 [0,30]

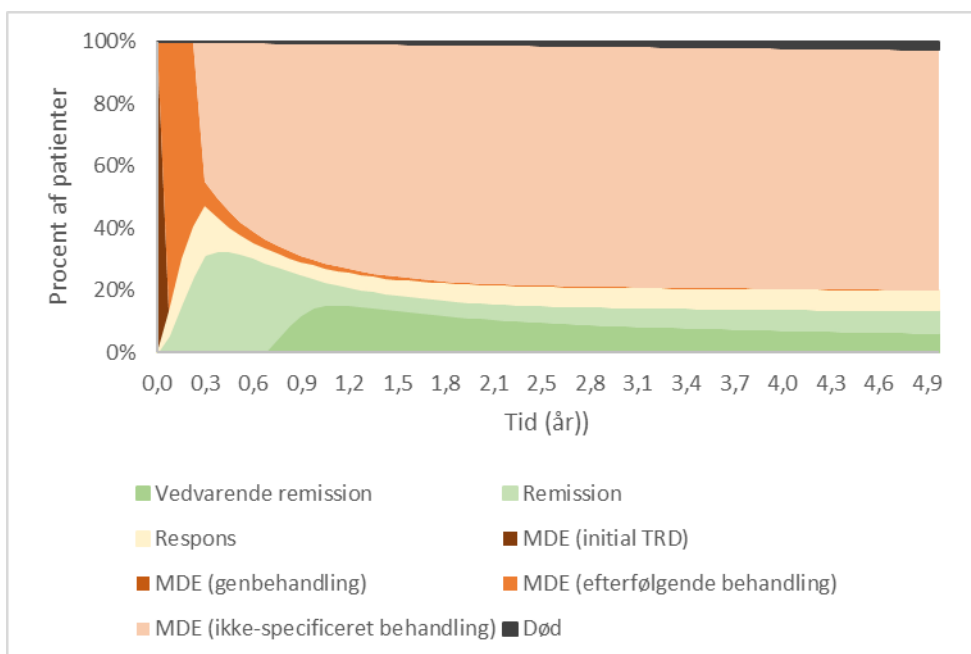
Nedenstående Figur 3 og Figur 4 for henholdsvis esketamin og quetiapin viser, hvordan patienterne bevæger sig mellem helbredsstadierne over tid. I begge modeller ses det, at patienter relativt hurtigt forlader 'MDE (initial TRD behandling)' fordi patienterne maksimalt kan opholde sig i stadiet i fire uger (én cyklus), men en større andel opnår effekt i esketamin-armen. Det tydelige "spring" i kurverne skyldes, at patienter, som først har opnået respons, oplever tilbagefald til MDE-stadierne og patienter med



manglende effekt efter tre behandlingslinjer i 'MDE (efterfølgende behandling)' overgår til 'MDE (ikke-specificeret behandling)' (Tabel 10).



Figur 3 – Medicinrådets markov trace for esketamin



Figur 4 – Medicinrådets markov trace for quetiapin

Medicinrådets vurdering af patientbevægelser og tid i helbredsstadier

Medicinrådet vurderer, at den modellerede varighed i de forskellige helbredsstadier er behæftet med betydelig usikkerhed på grund af usikkerhederne i



transitionssandsynlighederne (se afsnit 3.2.3). Samtidig bemærkes det, at modellen viser en relevant og væsentlig effekt af esketamin sammenlignet med quetiapin, særligt i form af længere tid i helbredsstadierne remission og vedvarende remission.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger anvender EQ-5D-5L-data fra ESCAPE-TRD-studiet [11] til opgørelsen af helbredsrelateret livskvalitet. Besvarelsene er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Der er ikke udført aldersjustering, idet patienterne indtræder i modellen som 44-årige, og populationsnormen er konstant fra 44 til 49 år.

EQ-5D-5L data blev indsamlet hver 4. uge fra baseline. Besvarelsesandelen for patienter i behandling ud af det samlede antal randomiserede patienter er lavere i quetiapin-armen end i esketamin-armen (ca. 56 % og 74 % i uge 32), hvilket primært skyldes en højere andel af patienter med behandlingsophør i quetiapin-armen. Besvarelsesandelene for EQ-5D-5L for de to behandlingsarme kan ses i bilag 7.3 og 7.4.

Ved estimering af nytteværdier er manglende data håndteret ved anvendelse af en *Baseline Observation Carried Forward* (BOCF)-tilgang, hvor baselinebesvarelsen anvendes for patienter, som ikke bevarer spørgeskemaet ved en given måling, baseret på foruddefinerede tidsvinduer for udfyldelse af EQ-5D-5L-spørgeskemaet (se bilag 7.5). Ligeledes er BOCF anvendt for data efter behandlingsophør, sådan at de faktiske målinger efter behandlingsophør er erstattet med baseline-målingen.

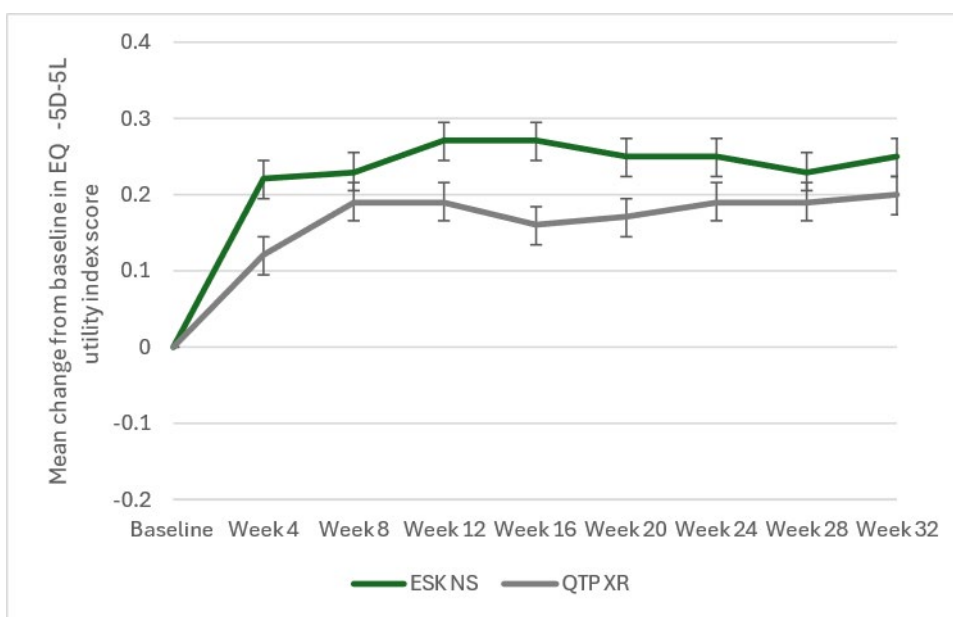
Least-Square (LS) gennemsnit og forskelle mellem behandlingerne er estimeret ved hjælp af ANCOVA-modeller for hvert besøg, hvor baselineværdi er inkluderet som justeringsvariabel. Tabel 13 viser forskellen i helbredsrelateret livskvalitet mellem esketamin og quetiapin. Behandlingsarmene starter med sammenlignelige nytteværdier ved baseline. Fra uge 4 og frem ses højere nytteværdier for esketamin-armen, og ved uge 4, 12, 16 og 20 er forskellene mellem behandlingsarmene statistisk signifikante ($p < 0,05$). Figur 5 viser udviklingen i gennemsnitlig ændring af nytteværdier fra baseline over tid for esketamin- og quetiapin-armen, hvor patienter i behandling med esketamin generelt opnår en hurtigere og mere vedvarende forbedring sammenlignet med patienter i behandling med quetiapin. Bilag 7.6 viser nytteværdierne ved anvendelse af alle målinger (også patienter med behandlingsophør), og der ses næsten de samme forskelle mellem armene til og med uge 16, hvorefter forskellen er mindre end forskellene ved anvendelse af BOCF for dem med behandlingsophør.



Tabel 13. Anvendelse af baseline observation carried forward (BOCF) for dem med behandlingsophør: Gennemsnitlige nytteværdier for esketamin og quetiapin samt forskellen mellem dem

	Esketamin		Quetiapin		Esketamin vs. quetiapin
	N	Nytteværdi* (standard error)	N	Nytteværdi* (standard error)	Forskel (95% CI) p-værdi
Baseline	132	0,44 (0,27)	128	0,41 (0,28)	N/A
Uge 4	128	0,65 (0,02)	115	0,54 (0,02)	0,11 (0,04; 0,17); 0,001
Uge 8	119	0,65 (0,02)	91	0,62 (0,02)	0,03 (-0,04; 0,10); 0,368
Uge 12	113	0,69 (0,02)	83	0,62 (0,02)	0,07 (0,01; 0,13); 0,019
Uge 16	110	0,70 (0,02)	76	0,59 (0,02)	0,11 (0,05; 0,17); 0,001
Uge 20	106	0,68 (0,02)	74	0,59 (0,02)	0,08 (0,02; 0,15); 0,013
Uge 24	101	0,67 (0,02)	73	0,61 (0,02)	0,06 (-0,01; 0,12); 0,094
Uge 28	94	0,65 (0,02)	73	0,62 (0,02)	0,04 (-0,03; 0,11); 0,257
Uge 32	97	0,67 (0,02)	72	0,62 (0,02)	0,04 (-0,02; 0,11); 0,198

*Estimering af nytteværdier er baseret observerede imputerede værdier (baseline observation carried forward for de patienter, som ophører behandling).



Figur 5 – Gennemsnitlig ændring fra baseline på tværs af de forskellige tidspunkter for dataindsamling for både esketamin og quetiapin, målt med EQ-5D-5L

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for helbredsstadierne MDE, respons, remission og vedvarende remission. De stadiespecifikke nytteværdier antages at være uafhængige af, hvilken af de to behandlinger patienterne har modtaget. For MDE- og remission-stadierne er der anvendt en tidsafhængig tilgang, hvor nytteværdier varierer afhængigt af, hvor længe patienterne har befundet sig i det pågældende stadie (Tabel 14). Nytteværdien for remission cyklus 9 og vedvarende remission-stadierne er antaget at være lig nytteværdien for remission cyklus 8 grundet få respondenter (7.7).

Tabel 14. Oversigt over helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

Helbredsstadier	Nytteværdier, gns. (95 % CI)	Instrument	Præferencevægte
MDE, cyklus 1*	0,423 (0,401; 0,464)	EQ-5D-5L	DK
MDE, cyklus 2	0,560 (0,512; 0,607)	EQ-5D-5L	DK
MDE, cyklus 3	0,605 (0,542; 0,669)	EQ-5D-5L	DK
MDE, cyklus 4	0,555 (0,472; 0,639)	EQ-5D-5L	DK
MDE, cyklus 5	0,574 (0,467; 0,681)	EQ-5D-5L	DK
Respons	0,733 (0,710; 0,756)	EQ-5D-5L	DK
Remission, cyklus 1**	0,805 (0,776; 0,834)	EQ-5D-5L	DK
Remission, cyklus 2	0,818 (0,784; 0,852)	EQ-5D-5L	DK
Remission, cyklus 3	0,831 (0,801; 0,861)	EQ-5D-5L	DK



Helbredsstadier	Nytteværdier, gns. (95 % CI)	Instrument	Præferencevægte
Remission, cyklus 4	0,857 (0,827; 0,886)	EQ-5D-5L	DK
Remission, cyklus 5	0,868 (0,836; 0,900)	EQ-5D-5L	DK
Remission, cyklus 6	0,860 (0,821; 0,898)	EQ-5D-5L	DK
Remission, cyklus 7	0,883 (0,842; 0,923)	EQ-5D-5L	DK
Remission, cyklus 8	0,884 (0,832; 0,936)	EQ-5D-5L	DK
Remission, cyklus 9	0,884 (0,832; 0,936)	EQ-5D-5L	DK
Vedvarende remission	0,884 (0,832; 0,936)	EQ-5D-5L	DK

*I anøgers model anvendes en tidsafhængig tilgang i 'MDE (initial TRD behandling)', som følger værdierne i MDE cyklus 1-5, mens patienter der oplever tilbagefald til 'MDE (efterfølgende behandling)' eller 'MDE (ikke-specificeret behandling)', tilskrives nytteværdien for MDE cyklus 1 (kun 'MDE (initial TRD behandling)' modelleres med fem MDE-cykler). **For remission-stadierne anvendes en tidsafhængig tilgang som følger værdierne i remission cyklus 1-9, mens patienter i remission-stadiet i ikke-specificeret behandling tilskrives nytteværdien for remission cyklus 1.

I modellen forbliver patienter, der ophører initial TRD-behandling i respons-, remission- eller vedvarende remission-stadiet, i det pågældende helbredsstadium, jf. afsnit 3.2.3. Disse patienter tilskrives samme stadiespecifikke nytteværdi som patienter, der fortsat er i behandling, selvom de ikke længere modtager behandling.

For at tage højde for forskelle i uønskede hændelser mellem behandlingsarmene har ansøger tilføjet et nyttefald i 'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 1-5. Værdien af nyttefaldet er baseret på ekstern litteratur, mens varigheden af nyttefaldet er estimeret ud fra observerede uønskede hændelser i ESCAPE-TRD-studiet [11] og omregnet til uger. Nyttefaldet tilføjes kun for patienter i behandling, der befinder sig i 'MDE (initial TRD



behandling)', og kun i de første fem cyklusser i modellen. De anvendte værdier fremgår af Tabel 15.

Tabel 15. Nyttefald og varighed for uønskede hændelser

Uønskede hændelser	Nyttefald (SE)	Instrument	Varighed (uger)
Dizziness	-0,085 (0,021)	EQ-5D	0,69
Dry mouth	-0,010 (0,003)	SF-36	1,43
Fatigue	-0,085 (0,021)	EQ-5D	1,21
Headache	-0,115 (0,029)	EQ-5D	0,87
Nausea	-0,065 (0,016)	EQ-5D	0,40
Somnolence	-0,085 (0,021)	EQ-5D	1,29
Vertigo	-0,085 (0,021)	EQ-5D	0,39
Vomiting	-0,065 (0,016)	EQ-5D	0,16
Sedation	-0,085 (0,021)	EQ-5D	0,73

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med håndteringen af manglende data og behandlingsophør med BOCF. BOCF er en pessimistisk antagelse, og den anvendes i større grad i quetiapin-armen sammenlignet med esketamin-armen. Hvis BOCF er en for pessimistisk antagelse, vil det påvirke quetiapin-armen mere end esketamin-armen og dermed være en kunstig fordel for esketamin. Nytteværdierne, når alle tilgængelige målinger anvendes, understøtter dette, men skævvridningen synes at være af beskeden størrelsesorden. Der er usikkerhed omkring nytteværdierne i de senere remission-cykklusser og i vedvarende remission på grund af lave besvarelsesandele, men Medicinerådet vurderer, at det er klinisk plausibelt med høje nytteværdier hos patienter, der har været i remission gennem flere cyklusser og opnår vedvarende remission.

Medicinerådet finder ikke klinisk belæg for, at nytteværdierne varierer betydeligt mellem cyklusserne i 'MDE (initial TRD behandling)'. Derfor justeres modellen til at anvende et vægtet gennemsnit af MDE cyklus 1-5, svarende til 0,50. Som følge af dette valg gennemføres følsomhedsanalyser, hvor MDE-nytteværdien justeres med $\pm 10\%$, se afsnit 3.6.2.

Medicinerådet anvender ansøgers estimering af fald i helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med uønskede hændelser, men vurderer, at der er stor usikkerhed om, hvorvidt denne justering er tilstrækkelig til at indfange størrelsesorden og forskellene i bivirkningsprofiler.



3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer ansøger lægemiddelomkostninger, administrations- og monitoreringsomkostninger, omkostninger til sygdomshåndtering, omkostninger til uønskede hændelser, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

For esketamin er dosis og behandlingsfrekvens estimeret ud fra det gennemsnitlige antal næsesprays (28 mg pr. næsespray) pr. session og gennemsnitlige antal sessioner pr. uge i ESCAPE-TRD-studiet [11] for hver behandlingsfase, undtagen for vedvarende remission-stadiet, hvor data stammer fra SUSTAIN-1 studiet [18]. For quetiapin-armen er den gennemsnitlige dosis og behandlingsfrekvens ligeledes baseret på ESCAPE-TRD studiet [11].

Tabel 16. Dosis og behandlingsfrekvens for esketamin og quetiapin

Behandlingsfase	Gns. antal næsesprays pr. administration	Gns. dosis	Frekvens
Esketamin (uge 0-4)	2,3	63 mg	Ca. hver 4. dag
Esketamin (uge 5-8)	2,6	72 mg	Ca. hver 7. dag
Esketamin (uge 9-40)	2,7	75 mg	Ca. hver 8. dag
Esketamin (uge 40+)	2,6	72 mg	Ca. hver 10. dag
Quetiapin	-	193 mg	Hver dag

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med administration af esketamin, idet ansøger antager, at pakningerne af enten 2 eller 3 næsesprays af 28 mg, kan deles. Der er ligeledes ikke inkluderet spild i udregningerne for quetiapin, SSRI eller SNRI.

I den sundhedsøkonomiske model administreres både esketamin og quetiapin i kombination med enten en SSRI eller SNRI. I alt har ansøger inkluderet otte forskellige lægemidler, hvor dosis og frekvens er baseret på ESCAPE-TRD-studiet [11]. Da der ikke er en entydig standardbehandling, er der anvendt en ligelig markedsfordeling ved beregning af lægemiddelomkostninger. Disse oplysninger kan findes i nedenstående Tabel 17.



Tabel 17. Sideløbende behandling anvendt i modellen

Medicin	Dosering	Markedsandel, %	Frekvens
Duloxetin	120 mg	12,5	Hver dag
Escitalopram	20 mg	12,5	Hver dag
Setralin	200 mg	12,5	Hver dag
Venlafaxin	225 mg	12,5	Hver dag
Paroxetin	50 mg	12,5	Hver dag
Fluoxetin	80 mg	12,5	Hver dag
Citalopram	60 mg	12,5	Hver dag
Fluvoxamin	50 mg	12,5	Hver dag

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Medicinerådet ændrer dog dosis af citalopram til at være 40 mg/dag, da dette til svarer dansk klinisk praksis.

Jf. afsnit 2.3.2 og 3.2.3 vurderer Medicinerådet, at den anvendte dosis for esketamin i vedvarende remission-stadiet muligvis er overvurderet. I klinisk praksis vil man typisk forsøge at nedtrappe både dosis og behandlingsfrekvens, når patienten har opnået effekt. Den nedtrappede dosis vil være individuel fra patient til patient, og det er derfor usikkert, hvor meget der gennemsnitligt nedtrappes. På grund af denne usikkerhed har Medicinerådet gennemført følsomhedsanalyser, hvor antal næsesprays pr. session og behandlingsfrekvens pr. uge er justeret ned med 10 % (se afsnit 3.6.2).

Den gennemsnitlige dosis for quetiapin (193 mg/dag) er lavere end typisk anvendt i klinisk praksis (300-900 mg/dag) for denne patientpopulation, hvilket kan have påvirket den observerede effekt i studiet (se afsnit 2.3.3). På omkostningssiden har dette ikke væsentlig betydning, da quetiapin – relativt set – er et billigere lægemiddel.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 18.

Tabel 18. Sideløbende behandling anvendt i modellen

Lægemiddel	Styrke [mg]	Pakningsstørrelse [stk]	SAIP [DKK]	Kilde
Esketamin				Amgros



Lægemiddel	Styrke [mg]	Pakningsstørrelse [stk]	SAIP [DKK]	Kilde
Quetiapin	■	■	■	Amgros
Duloxetin	■	■	■	Amgros
Escitalopram	■	■	■	Amgros
Setralin	■	■	■	Amgros
Venlafaxin	■	■	■	Amgros
Paroxetin	■	■	■	Amgros
Fluoxetin	■	■	■	Amgros
Citalopram	■	■	■	Amgros
Fluvoxamin	■	■	■	Amgros

3.4.2 Administrations- og monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration og monitorering af esketamin, da behandlingen foregår under opsyn af en sygeplejerske og efterfølges af en observationsperiode. Det antages, at én sygeplejerske kan supervisere og monitorere tre patienter samtidigt. Herudover inkluderer ansøger omkostninger til en lægekonsultation, som finder sted ved hver administration.

Ansøger estimerer, at en sygeplejerske bruger 110 minutter (svarende til 1,83 timer) på at supervisere og monitorere ifm. administrationen af esketamin. Disse 1,83 timer dækker en antagelse om, at det tager 20 minutter at administrere esketamin og patienterne observeres i efterfølgende 90 minutter. Her anvender ansøger en timeløn for en sygeplejerske på 464 DKK, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [22]. Da det antages, at tre patienter behandles samtidig, divideres den samlede omkostning med 3, hvilket giver en administrationsomkostning på ca. 284 DKK pr. patient.

Administrationsomkostningen er beregnet ved at lægge monitoreringsomkostningen sammen med taksten for psykiatrisk ambulant behandling i 2025, som er 2.168 DKK pr. session. Den samlede omkostning pr. session ganges med det gennemsnitlige antal sessioner pr. uge fra ESCAPE-TRD studiet [11]. For at få den samlede administrationsomkostning pr. cyklus ganges resultatet med 4, svarende til en 4-ugers periode.

Ansøger har ikke inkluderet administrations- eller monitoreringsomkostninger til quetiapin eller de øvrige perorale antidepressiva, da disse er peroral behandling i eget hjem.



Medicinrådets vurdering af administrations- og monitoreringsomkostninger

Medicinrådet anvender overordnet ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration. Dog vurderer Medicinrådet ikke, at der er behov for en lægekonsultation ved hver administration. Da lægekonsultation forventes at være inkluderet i taksten for psykiatrisk ambulant behandling, har dette ingen betydning, idet taksten medregnes ved hver administration.

Medicinrådet vælger desuden at ekskludere omkostninger relateret til timelønnen for en sygeplejerske til supervision og monitorering i forbindelse med administrationen, da disse omkostninger ligeledes forventes at være dækket af taksten for psykiatrisk ambulant behandling.

Administrationsomkostningen beregnes derfor ved at anvende den psykiatriske takst for ambulant behandling (2.168 DKK pr. session), ganget med det gennemsnitlige antal sessioner pr. uge fra ESCAPE-TRD-studiet og derefter med 4 for en 4-ugers cyklus.

Medicinrådet bemærker, at esketamin er en behandling med hyppige ambulantbesøg for administration under opsyn og efterfølgende observation. Dette medfører betydelige personalemæssige kapacitetsbegrænsninger, særligt for sygeplejersker, jf. afsnit 2.3.2. Selvom omkostningerne er dækket af taksten for psykiatrisk ambulant behandling, afspejler taksten ikke nødvendigvis den reelle samfundsøkonomiske omkostning, da den ikke tager højde for den reelle alternativomkostning ved at anvende knappe sundhedsressourcer til administration og monitorering af esketamin.

3.4.3 Omkostninger til sygdomshåndtering

Ansøger estimerer omkostninger til sygdomshåndtering i de forskellige helbredsstadier (MDE, respons, remission og vedvarende remission) på baggrund af data for sundhedsydelse fra TRIDEN-studiet [23], som anvender danske registerdata fra TRD patienter behandlet med SSRI eller SNRI.

For MDE-stadierne er der inkluderet forbrug af somatiske og psykiatriske kontakter, herunder akutte og planlagte indlæggelser, besøg på akutmodtagelse og besøg hos praktiserende læge (se Tabel 19).



Tabel 19. Ansøgers estimering af kontakter med sundhedsvæsenet for patienter i MDE-stadierne

	Frekvens [årligt]	Enhedsomkost ning [DKK]	Årlige omkostninger	Kilde til enhedsomkostning
Psykiatriske kontakter				
Akut indlæggelse, dage	5,0	4.333	21.665 DKK	DRG 2025: SENGEDAGE "psykiatritakster"
Planlagt indlæggelse, dage	1,1	4.333	4.550 DKK	DRG 2025: SENGEDAGE "psykiatritakster"
Besøg på akutmodtagelse	0,2	2.168	434 DKK	DRG 2025
Ambulant besøg	8,1	2.168	17.561 DKK	DRG 2025
Hjemmebesøg	1,7	2.168	3.577 DKK	DRG 2025
Somatiske kontakter				
Akut indlæggelse, dage	2,3	24.384	56.083 DKK	DRG 2025: 19MA02
Planlagt indlæggelse, dage	0,7	24.384	15.850 DKK	DRG 2025: 19MA02
Besøg på akutmodtagelse	0,4	2.571	900 DKK	DRG 2025: 19MA98: MDC19 1- dagsgruppe, patient mindst 7 år
Ambulant besøg	3,1	2.571	7.971 DKK	DRG 2025: 19MA98: MDC19 1- dagsgruppe, patient mindst 7 år
Konsultation, praktiserende læge	9,4	157	1.476 DKK	DRG 2024: Konsultation
Samlede omkostninger pr. fire-ugers cyklus for patienter i MDE-stadierne = 9.971 DKK				



På baggrund af de rapporterede antal besøg eller indlæggelsesdage og enhedsomkostninger (se Tabel 19), er der beregnet en samlet omkostning for MDE-stadierne på 9.971 DKK pr. fire-ugers cyklus (se Tabel 20).

Da der ikke foreligger danske data for omkostningerne relateret til sygdomshåndtering i helbredsstadierne respons, remission og vedvarende remission, anvender ansøger relative omkostningsforhold fra et svensk observationelt studie af Ekman et al. [24], som undersøgte omkostningerne relateret til at være i MDE- og remission-stadierne. På baggrund af forholdet mellem disse omkostninger estimerer ansøger, at omkostningerne til remission-stadierne er en syvendedel af omkostningerne til MDE-stadierne. Ansøger antager, at omkostningerne i respons-stadierne er gennemsnittet af MDE- og remission-stadierne. Omkostningerne i vedvarende remission-stadierne antages at være identiske med remission-stadierne. Alle omkostninger er beregnet pr. 4-ugers cyklus og justeret til 2025-niveau. De gennemsnitlige omkostninger pr. behandlingscyklus forbundet med helbredsstadierne fremgår af Tabel 20.

Tabel 20. Gennemsnitlige omkostninger pr. behandlingscyklus forbundet med helbredsstadierne MDE, respons, remission og vedvarende remission anvendt i ansøgers hovedanalyse

Helbredsstadier	Gns. omkostning [DKK]	Antagelse
MDE	9.971	Omregnet til omkostninger pr. fire-ugers cyklus ud fra de estimerede årlige omkostninger præsenteret i Tabel 19.
Respons	5.689	Antages at være gennemsnittet af MDE- og remissions-stadierne
Remission	1.406	Antages at være 7,09 gange mindre end MDE-stadierne baseret på Ekman et al. [24]
Bedring	1.406	Antaget at være lig remission-stadierne

Medicinrådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerheder forbundet med anvendelsen af DRG-takster, men vurderer, at det er relevant at inkludere disse omkostninger, da patientpopulationen har betydelig kontakt med sundhedsvæsenet, og de bidrager til at kvantificere forskellen mellem behandlingsarmene.

Medicinrådet er enige i, at TRIDEN-studiet [23] udgør et relevant og fyldestgørende datagrundlag for estimering af omkostninger til sygdomshåndtering i MDE-stadierne. Studiet bygger på danske registerdata og beskriver behandlingsmønstre blandt patienter med behandlingsresistent depression, herunder forbrug af sundhedsydelser.

Medicinrådet ændrer dog tilgangen til beregning af omkostninger relateret til akutte og planlagte somatiske hospitalsindlæggelser. Ansøger har beregnet omkostningerne ud fra



antallet af indlæggelsesdage, men DRG-taksten for somatiske kontakter har et trimpunkt på fire dage og dækker som udgangspunkt hele indlæggelsen. I TRIDEN-studiet fremgår det, at patienter med TRD i gennemsnit har 0,45 akutte og 0,1 planlagte hospitalsindlæggelser årligt, med varigheder svarende til dem ansøger har anvendt. Medicinrådet vurderer derfor, at det er mere korrekt at tilskrive DRG-taksterne til antallet af årlige hospitalsindlæggelser frem for antallet af indlæggelsesdage.

Medicinrådets ændringer til antal årlige somatiske hospitalsindlæggelser medfører, at den samlede omkostning til sygdomshåndtering ændres til 5.485 DKK pr. fire-ugers cyklus i MDE-stadierne, og ved at følge samme antagelser som angivet i Tabel 20, bliver omkostningen til sygdomshåndtering 3.129 DKK pr. fire-ugers cyklus i respons-stadierne og 774 DKK pr. fire-ugers cyklus i både remission- og vedvarende remission-stadierne.

3.4.4 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis esketamin og quetiapin. Ansøger antager, at uønskede hændelser relateret til de to behandlingsarme opstår i den akutte fase i første cyklus af modellen.

Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser fra ESCAPE-TRD-studiet [11], hvor alle uønskede hændelser med en incidens ≥ 5 i mindst én af behandlingsarmene er inkluderet, se afsnit 2.5. Omkostningerne er estimeret på baggrund af interaktive DRG-takster, hvor specifikke diagnosekoder for de enkelte uønskede hændelser samt den overordnede diagnosekode DF332 (periodisk depression i episode af svær grad uden psykotiske symptomer) er inkluderet.

Tabel 21 viser fordelingen af de inkluderede uønskede hændelser, den anvendte enhedsomkostning og hvilke diagnosekoder, som er benyttet.



Tabel 21. Omkostninger til uønskede hændelser anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Esketamin [%]	Quetiapin [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde*
Forhøjet blodtryk	■	■	2.240	DRG: 05MA08, AD: DR030
Dissociation	■	■	4.234	DRG: 19MA01, AD: DF4488
Svimmelhed	■	■	2.571	DRG: 19MA98, AD: BRHE5
Tør mund	■	■	1.286	DRG: 03MA09, AD: DR682
Smagsforstyrrelser	■	■	2.012	DRG: 19MA98, AD: DR438B
Træthed	■	■	1.957	DRG: 19MA98 AD: DR688A9B1
Hovedpine	■	■	5.271	DRG: 23MA03 AD: DR519
Nedsat følelse i huden	■	■	2.012	DRG: 19MA98 AD: DR201
Kvalme	■	■	4.977	DRG: 06MA11 AD: DR119B
Paraesthesia	■	■	2.012	DRG: 19MA98 AD: DR208
Somnolens	■	■	2.012	DRG: 19MA98 AD: DR400
Vertigo	■	■	8.274	DRG: 03MA02 AD: DR429
Opkast	■	■	4.977	DRG: 06MA11 AD: DR119C
Sedation	■	■	1.957	DRG: 23MA98 AD: DR464

AD betegner aktions diagnosen. *Alle DRG taksterne har den sekundære diagnosekode for periodisk depression i en episode af svær grad uden psykotiske symptomer: DF332.

Medicinerådets vurdering af omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

Medicinerådet bemærker, at der usikkerhed forbundet med ansøgers valg af DRG-takster til estimering af omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser. Da disse



omkostninger har begrænset indflydelse på de inkrementelle omkostninger anvender Medicinrådet ansøgers tilgang til estimering af omkostninger til uønskede hændelser.

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Da der ikke findes et standardiseret behandlingsforløb for patienter, som ikke opnår tilstrækkelig effekt af standardbehandling med SSRI eller SNRI, antager ansøger, at alle patienter overgår til samme kombination af behandlinger. Modellen inkluderer tre efterfølgende behandlingslinjer efter initial TRD behandling, efterfulgt af ikke-specificeret behandling, som består af de samme behandlinger, men med ændrede transitionssandsynligheder.

En oversigt over de inkluderede lægemidler, tilhørende frekvenser, doser og markedsandele fremgår af Tabel 17.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers valg af efterfølgende behandling ikke afspejler dansk klinisk praksis. Patienter med behandlingsresistent depression modtager flere forskellige behandlinger i de efterfølgende behandlinger (se afsnit 2.3.3). Dog anerkender Medicinrådet, at det ikke er muligt at inkludere den efterfølgende behandling på en retvisende måde, da det er meget forskelligt, hvad patienterne modtager. Derfor anvender Medicinrådet alligevel ansøgers tilgang og antagelser til estimeringen af omkostninger i de efterfølgende linjer.

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og medregner patientens effektive tid på hospitalet samt transporttid. For behandling med esketamin antages det, at patienten anvender 20 minutter på administration af næsesprayen og efterfølgende 90 minutter på observation, svarende til i alt 110 minutter pr. behandlingssession. Antallet af ugentlige behandlingssessioner fremgår af Tabel 16.

Ansøger inkluderer også patientomkostninger forbundet med sygdomshåndtering, hvor tidsforbruget pr. ydelse er præsenteret i Tabel 22.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188,64 DKK pr. time og transportomkostninger på 140,48 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [22].

Tabel 22. Frekvens og tidsforbrug for hver af de kontaktformer, som ansøger inkluderer i sygdomshåndtering for MDE-stadierne

	Frekvens [årligt]	Tidsforbrug [timer]
Psykiatriske kontakter		
Akut indlæggelse, dage	5,0	24



	Frekvens [årligt]	Tidsforbrug [timer]
Planlagt indlæggelse, dage	1,1	24
Besøg på akutmodtagelse	0,2	0,5
Ambulant besøg	8,1	0,5
Hjemmebesøg	1,7	0,5
Somatiske kontakter		
Akut indlæggelse, dage	2,3	24
Planlagt indlæggelse, dage	0,7	24
Besøg på akutmodtagelse	0,4	0,5
Ambulant besøg	3,1	0,5
Besøg hos praktiserende læge	9,4	0,5
Transport- og patientomkostninger pr. fire-ugers cyklus for patienter i MDE-stadierne = 325 DKK og 3.288 DKK		

Transport- og patientomkostningerne for respons-, remission- og vedvarende remission-stadiet er beregnet ud fra antagelserne præsenteret i Tabel 20.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger. Dog ekskluderer Medicinrådet transport- og patientomkostninger relateret til indlæggelser, da disse indlæggelser typisk skyldes svær depression, selvmordsforsøg eller lignende alvorlige tilstande. Det vurderes derfor rimeligt at antage, at patienterne ikke ville kunne anvende tiden på anden nyttiggivende aktivitet, hvis de ikke var indlagt.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets to scenarier

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Ændringerne er foretaget i begge af Medicinrådets to lige plausible scenarier, som afspejler forskellige antagelser om behandlingsvarighed med esketamin og quetiapin:

- Scenarie 1: Andelen af patienter som ophører behandling ved opnåelsen af vedvarende remission er ■ % og inden for to år med vedvarende remission har 99 % af populationen ophørt behandling.



- Scenarie 2: Andelen af patienter som ophører behandling ved opnåelsen af vedvarende remission er 50 % og inden for to år med vedvarende remission har 50 % af populationen ophørt behandling.

De specifikke ændringer fremgår af Tabel 23.

Tabel 23. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets to scenarier

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Antal cyklusser i 'MDE (initial TRD behandling)'	5 cyklusser i 'MDE (initial TRD behandling)'	1 cyklus i 'MDE (initial TRD behandling)'	Afsnit 3.2.2
Nytteværdier i 'MDE (initial TRD behandling)'	Varierende nytteværdier	Vægtet gns.: 0,50	Afsnit 3.3
Dosis af citalopram	60 mg/dag	40 mg/dag	Afsnit 3.4.1
Administrations- og monitoreringsomkostninger i forbindelse med behandling af esketamin	Timeløn for en sygeplejerske	Timeløn for en sygeplejerske dækket af taksten for psykiatrisk ambulant behandling	Afsnit 3.4.2
Akutte og planlagte somatiske hospitalsindlæggelser	Antal årlige hospitalsindlæggelsesdage:	Antal årlige hospitalsindlæggelser:	Afsnit 3.4.3
	Akut: 2,3	Akut: 0,45	
	Planlagt: 0,7	Planlagt: 0,1	
Patienttid brugt på indlæggelser	Patienttid inkluderes	Patienttid ekskluderes	Afsnit 3.4.6

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets scenarie 1 og scenarie 2

I Medicinrådets scenarie 1 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,31 QALY (0,01 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. ■■■■■ DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. ■■■■■ DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 80.000 DKK, mens ICER er ca. 255.000 DKK pr. QALY (Tabel 24).

I Medicinrådets scenarie 2 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,31 QALY (0,01 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. ■■■■■ DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. ■■■■■ DKK pr. QALY.



Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 95.000 DKK, mens ICER er ca. 315.000 DKK pr. QALY (Tabel 25).

Scenarie 2 er lidt dyrere end scenarie 1. Forskellen i de inkrementelle omkostninger mellem de to scenarier er ca. [REDACTED] DKK (Tabel 24 og Tabel 25), hvilket skyldes, at lægemiddelomkostningerne og administrations- og monitoreringsomkostningerne til esketamin er højere sammenlignet med quetiapin, fordi esketamin er et dyrere lægemiddel og kræver fysisk fremmøde i psykiatrisk ambulatorium, se afsnit 3.4.2. Forskellen bliver større i scenarie 2, da patienterne i begge behandlingsarme modtager behandling i længere tid, jf. Tabel 12.

I begge scenarier er inkrementelle omkostninger primært drevet af lægemiddelomkostningerne og administrations- og monitoreringsomkostningerne for esketamin samt besparelserne til sygdomshåndtering for esketamin. De lavere omkostninger til sygdomshåndtering i esketamin-armen skyldes, at patienter i behandling med quetiapin tilbringer samlet mere tid i MDE-stadierne (Tabel 11). QALY-gevinsten er drevet af, at patienter i behandling med esketamin tilbringer længere tid i vedvarende remission-stadierne, hvor nytteværdien er højest (Tabel 14), hvilket giver en højere samlet QALY sammenlignet med quetiapin, selvom der ingen forskel er i de inkrementelle leveår mellem behandlingerne. Der er ingen forskel i QALY-gevinsten mellem de to scenarier, selvom patienterne i scenarie 2 er i behandling i længere tid. Det skyldes, at patienter med behandlingsophør forbliver i vedvarende remission-stadiet og tilskrives samme nytteværdi som patienter i behandling i vedvarende remission-stadiet, se afsnit 3.3 (Tabel 24 og Tabel 25).

Patientomkostningerne er højere i esketamin-armen sammenlignet med quetiapin-armen. Det skyldes, at patientomkostningerne i modellen tilskrives den ambulante behandling i forbindelse med administration og monitorering af esketamin, samt øvrige kontakter med sundhedsvæsenet ifm. sygdomshåndtering. Patienter i quetiapin-armen tilskrives kun omkostninger til sygdomshåndtering, men tilbringer længere tid i MDE-stadierne, hvor omkostningerne pr. cyklus er højest, jf. Tabel 20, hvilket medfører, at forskellen i patientomkostninger er mindre, end den ellers kunne have været (Tabel 24 og Tabel 25).

Tabel 24. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1, diskonterede tal

	Esketamin	Quetiapin	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrations- og monitoreringsomkostninger	46.712	0	46.712
Bivirkningsomkostninger	3.343	723	2.620
Sygdomshåndteringsomkostninger	216.925	265.026	-48.101
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	24.670	18.825	5.845



	Esketamin	Quetiapin	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	4,5	4,5	0,01
Totale QALY	2,9	2,6	0,31
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Ikke relevant – næsten ingen forskel i leveårlæng		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 252.806 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK		

Tabel 25. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2, diskonterede tal

	Esketamin	Quetiapin	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrations- og monitoreringsomkostninger	53.762	0	53.762
Bivirkningsomkostninger	3.343	723	2.620
Sygdomshåndteringsomkostninger	216.925	265.026	-48.101
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	26.251	18.825	7.427
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	4,5	4,5	0,01
Totale QALY	2,9	2,6	0,31
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Ikke relevant – næsten ingen forskel i leveår		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 316.858 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK		



3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har valgt at udføre følgende følsomhedsanalyser:

- Behandlingsvarighed for patienter der har opnået vedvarende remission med henholdsvis esketamin og quetiapin justeres med +/- 25 %-point, se afsnit 3.2.3.
- Transitionssandsynligheder i ikke-specificeret behandling justeres med +/- 25 %, se afsnit 3.2.3.
- Behandlingsfrekvens for patienter der har opnået vedvarende remission justeres ned med 10 %, se afsnit 3.4.1.
- Dosis for patienter der har opnået vedvarende remission justeres ned med 10 %, se afsnit 3.4.1.
- Muligheden for genbehandling for patienter der har oplevet et tilbagefald efter at have ophørt behandling ved remission eller vedvarende remission, se afsnit 3.2.3.
- Nyttelværdi i 'MDE (initial TRD behandling)' justeres med +/- 10 %-point, se afsnit 3.3.

Følsomhedsanalyserne for scenarie 1 og scenarie 2 er præsenteret i henholdsvis Tabel 26 og Tabel 27. I begge scenarier viser analyserne, at resultaterne er mest følsomt overfor ændringer i behandlingsvarighederne. I scenarie 1 varierer ICER fra ca. [REDACTED] DKK til [REDACTED] DKK afhængigt af, hvor stor en andel af patienterne der antages at ophøre behandling ved opnåelsen af vedvarende remission og inden for to år med vedvarende remission. I scenarie 2 ses tilsvarende variationer, hvor ICER spænder fra ca. [REDACTED] DKK til [REDACTED] DKK.



Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarie 1, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkre-mentelle QALY	Inkrement-elle omkost-ninger	ICER (+/- absolut forskel fra hoved-analysen)
Resultatet af scenarie 1			0,31	■	■
Stigning i behandlingsophør ved opnåelsen af vedvarende remission	Andel af patienter der stopper behandling ved opnåelsen af vedvarende remission ændres fra ■ % til ■ %.	Usikkerhed om behandlingsvarighed for patienter, der har opnået god effekt, se afsnit 3.2.3.	0,31	■	■
Reduktion i behandlingsophør ved opnåelsen af vedvarende remission	Andel af patienter der stopper behandling ved opnåelsen af vedvarende remission ændres fra ■ % til ■ %.	Usikkerhed om behandlingsvarighed for patienter, der har opnået god effekt, se afsnit 3.2.3.	0,31	■	■
Reduktion i behandlingsophør inden for to år med vedvarende remission	Andel patienter der stopper behandling inden for to år med vedvarende remission ændres fra 99 % (ca. 20 % pr. cyklus) til 74 % (ca. 8 % pr. cyklus)	Usikkerhed om behandlingsvarighed for patienter, der har opnået god effekt, se afsnit 3.2.3.	0,31	■	■
Transitionssandsynlighed fra 'MDE (ikke specificeret	Transitionssandsynligheden ændres fra 0,83 % til hhv.	Usikkerhed om transitionssandsynlighed i ikke-specificeret	0,31 / 0,30	■	■



Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkre-mentelle QALY	Inkrement-elle omkost-ninger	ICER (+/- absolut forskel fra hoved-analysen)
behandling)' til respons-stadiet	0,62 % og 1,04 %	behandling, se afsnit 3.2.3.			
Transitionssands-ynlighed fra 'MDE (ikke specificeret behandling)' til remission-stadiet	Transitionssan-dsynligheden ændres fra 0,41 % til hhv. 0,31 og 0,51 %	Usikkerhed om transitionssands-ynlighed i ikke-specificeret behandling, se afsnit 3.2.3.	0,31 / 0,30	■	■
Transitionssands-ynlighed fra respons-stadiet til 'MDE (ikke specificeret behandling)'	Transitionssan-dsynligheden ændres fra 10,38 % til hhv. 7,79 % og 12,98 %	Usikkerhed om transitionssands-ynlighed i ikke-specificeret behandling, se afsnit 3.2.3.	0,30 / 0,31	■	■
Transitionssands-ynlighed fra remission-stadiet til 'MDE (ikke specificeret behandling)'	Transitionssan-dsynligheden ændres fra 4,20 % til hhv. 3,15 % og 5,25 %	Usikkerhed om transitionssands-ynlighed i ikke-specificeret behandling, se afsnit 3.2.3.	0,31 / 0,31	■	■
Reduktion i behandlingsfrekvens i vedvarende remission-stadiet	Antaget -10 % af gns.: 0,61 sessioner pr. uge	Usikkerhed om dosis ved opnåelsen af vedvarende remission, da man i dansk klinisk praksis vil nedtrappe til lavest mulig dosis og frekvens, se afsnit 3.4.1.	0,31	■	■
Reduktion i dosis i vedvarende remission-stadiet	Antaget -10 % af gns.: 2 næsesprays pr. session	Usikkerhed om dosis ved opnåelsen af vedvarende remission, da man i dansk klinisk praksis vil nedtrappe til lavest mulig	0,31	■	■



Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkre-mentelle QALY	Inkrement-elle omkost-ninger	ICER (+/- absolut forskel fra hoved-analysen)
		dosis og frekvens, se afsnit 3.4.1.			
Genbehandling	Patienter der har oplevet et tilbagefald efter at have ophørt behandling ved remission eller vedvarende remission	Usikkerhed om transitionssandsynlighederne, se afsnit 3.2.3.	0,36	■	■
Højere nytteværdi i 'MDE (initial TRD behandling)'	Antaget +10 % af gns.: 0,55	Usikkerhed om nytteværdi i 'MDE (initial TRD behandling)', se afsnit 3.3.	0,27	■	■
Lavere nytteværdi i 'MDE (initial TRD behandling)'	Antaget -10 % af gns.: 0,45	Usikkerhed om nytteværdi i 'MDE (initial TRD behandling)', se afsnit 3.3.	0,35	■	■

Ved inklusion af genbehandling ses en stigning i ICER i begge scenarier med ca. ■ DKK i scenarie 1 og ca. ■ DKK i scenarie 2. Den lidt større stigning i scenarie 1 skyldes, at der her er flere patienter, som opfylder de antagelser, vi har lagt til grund for at kunne modtage genbehandling (se afsnit 3.2.2). For begge scenarier medfører genbehandling desuden, at den inkrementelle QALY stiger fra 0,31 til henholdsvis 0,36 i scenarie 1 og 0,35 i scenarie 2.

Ændringer i nytteværdien i 'MDE (initial TRD behandling)' har også betydning for resultaterne. I scenarie 1 stiger ICER med ca. ■ DKK, når nytteværdien øges med 10 %, og falder med ca. ■ DKK, når nytteværdien reduceres med 10 %. I scenarie 2 er effekten større: Her stiger ICER med ca. ■ DKK ved en højere nytteværdi og falder med ca. ■ DKK ved en lavere nytteværdi. Den inkrementelle QALY ændrer sig tilsvarende i begge scenarier til 0,35 ved lavere nytte og 0,27 ved højere nytte, hvilket afspejler den direkte effekt af nytteværdien på resultatet (Tabel 26 og Tabel 27).



Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarie 2, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkremente QALY	Inkremente omkostninger	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af scenarie 2			0,31	■	■
Stigning i behandlingsophør ved opnåelsen af vedvarende remission	Andel af patienter der stopper behandling ved opnåelsen af vedvarende remission ændres fra 50 % til 75 %.	Usikkerhed om behandlingsvarighed for patienter, der har opnået god effekt, se afsnit 3.2.3.	0,31	■	■
Reduktion i behandlingsophør ved opnåelsen af vedvarende remission	Andel af patienter der stopper behandling ved opnåelsen af vedvarende remission ændres fra 50 % til 25 %.	Usikkerhed om behandlingsvarighed for patienter, der har opnået god effekt, se afsnit 3.2.3.	0,31	■	■
Reduktion i behandlingsophør inden for to år med vedvarende remission	Andel patienter der stopper behandling inden for to år med vedvarende remission ændres fra 50 % (ca. 4 % pr. cyklus) til 25 % (ca. 5 % pr. cyklus)	Usikkerhed om behandlingsvarighed for patienter, der har opnået god effekt, se afsnit 3.2.3.	0,31	■	■
Stigning i behandlingsophør inden for to år med vedvarende remission	Andel patienter der stopper behandling inden for to år i vedvarende remission ændres fra 50 % (ca. 4 % pr. cyklus) til 75 % (ca. 8 % pr. cyklus)	Usikkerhed om behandlingsvarighed for patienter, der har opnået god effekt, se afsnit 3.2.3.	0,31	■	■
Transitionssandsynlighed fra 'MDE (ikke-specificeret)	Transitionssandsynligheden ændres fra 0,83 % til hhv. 0,62 % og 1,04 %	Usikkerhed om transitionssandsynlighed i ikke-specificeret	0,31 / 0,30	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkremente QALY	Inkremente omkostninger	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
behandling)' til respons-stadiet		behandling, se afsnit 3.2.3.			
Transitionssandsynlighed fra 'MDE (ikke-specificeret behandling)' til remission-stadiet	Transitionssandsynligheden ændres fra 0,41 % til hhv. 0,31 og 0,51 %	Usikkerhed om transitionssandsynligheden i ikke-specificeret behandling, se afsnit 3.2.3.	0,31 / 0,30	■	■
Transitionssandsynlighed fra respons-stadiet til 'MDE (ikke-specificeret behandling)'	Transitionssandsynligheden ændres fra 10,38 % til hhv. 7,79 % og 12,98 %	Usikkerhed om transitionssandsynligheden i ikke-specificeret behandling, se afsnit 3.2.3.	0,30 / 0,31	■	■
Transitionssandsynlighed fra remission-stadiet til 'MDE (ikke-specificeret behandling)'	Transitionssandsynligheden ændres fra 4,20 % til hhv. 3,15 % og 5,25 %	Usikkerhed om transitionssandsynligheden i ikke-specificeret behandling, se afsnit 3.2.3.	0,31 / 0,31	■	■
Reduktion i behandlingsfrekvens i vedvarende remission-stadiet	Antaget -10 % af gns.: 0,61 sessioner pr. uge	Usikkerhed om dosis ved opnåelsen af vedvarende remission, da man i dansk klinisk praksis vil nedtrappe til lavest mulig dosis og frekvens, se afsnit 3.4.1.	0,31	■	■
Reduktion i dosis i vedvarende remission-stadiet	Antaget -10 % af gns.: 2 næsesprays pr. session	Usikkerhed om dosis ved opnåelsen af vedvarende remission, da man i dansk klinisk praksis vil nedtrappe til lavest mulig dosis og frekvens, se 3.4.1.	0,31	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Genbehandling	Patienter der har oplevet et tilbagefald efter at have ophørt behandling ved remission eller vedvarende remission	Usikkerhed om transitionssandsynlighederne, se afsnit 3.2.3.	0,35	■	■
Højere nytteværdi i 'MDE (initial TRD behandling)'	Antaget +10 % af gns.: 0,55	Usikkerhed om nytteværdi i 'MDE (initial TRD behandling)', se afsnit 3.3.	0,27	■	■
Lavere nytteværdi i 'MDE (initial TRD behandling)'	Antaget -10 % af gns.: 0,45	Usikkerhed om nytteværdi i 'MDE (initial TRD behandling)', se afsnit 3.3.	0,35	■	■

Resultaterne vurderes at være robuste over for ændringer i transitionssandsynligheder i ikke-specificeret behandling. Justeringer af disse har kun begrænset indflydelse på ICER og påvirker ikke den inkrementelle QALY, som i begge scenarier forbliver uændret på 0,30/0,31. Resultaterne fremstår desuden robuste over for ændringer i dosis og behandlingsfrekvens i scenarie 1. I scenarie 2 ses der derimod en ændring i ICER på ca. ■ DKK ved reduktion af enten dosis eller behandlingsfrekvens (Tabel 26 og Tabel 27), hvilket skyldes, at flere patienter forbliver i behandling i dette scenarie (se Tabel 12).



Probabilistisk følsomhedsanalyse

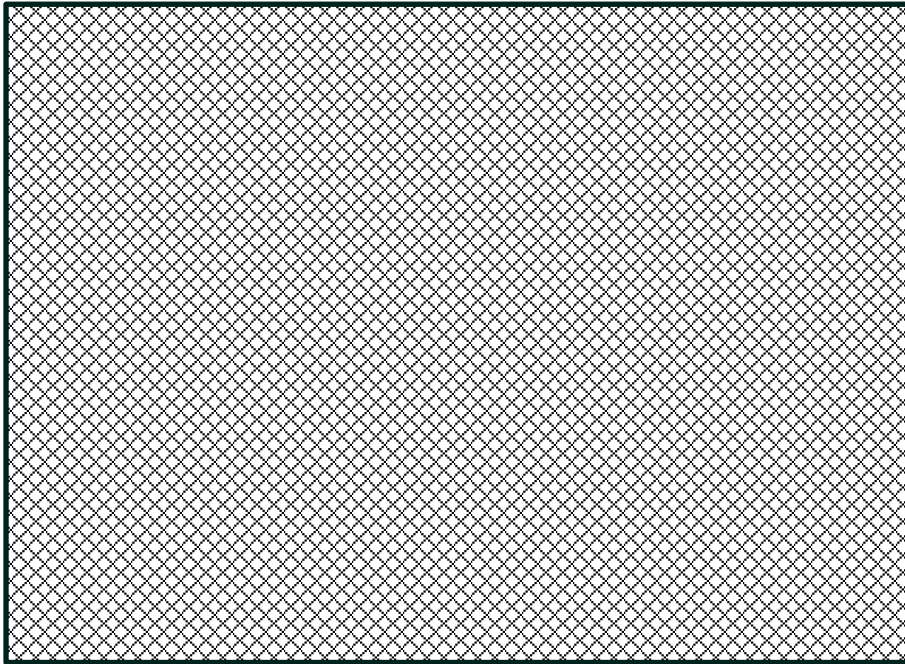
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre transitionssandsynligheder, doser, behandlingsfrekvenser samt nytteværdier. Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets scenarie 1 og scenarie 2 fremgår af Figur 6 og Figur 7.

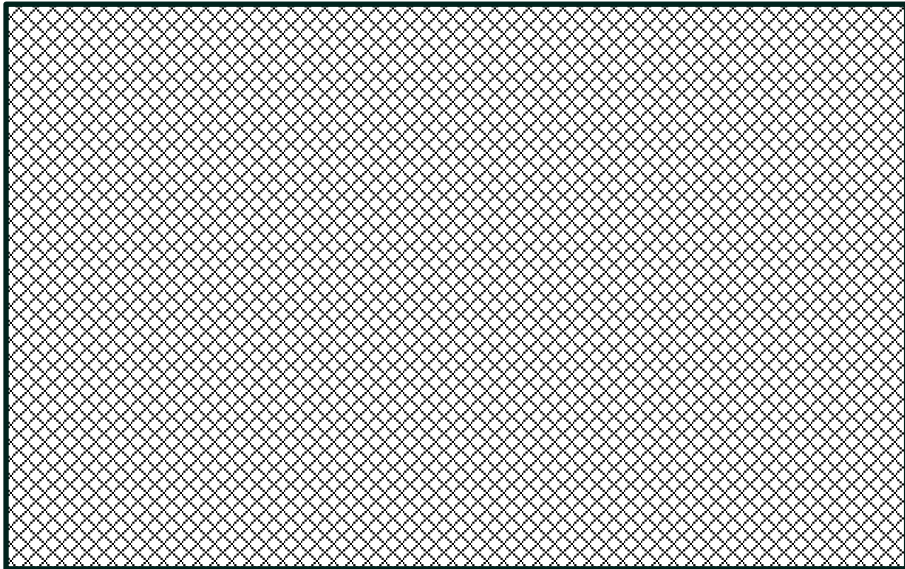
Figur 7 præsenterer sandsynligheden for at esketamin vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) baseret på resultatet af PSA'en. Scenarie 1 viser højere sandsynlighed for omkostningseffektivitet ved lavere betalingsvillighed pr. QALY end scenarie 2.

Figur 6 viser spredningen af inkrementelle omkostninger og QALY-gevinster for esketamin i to scenarier. Resultaterne viser, at usikkerheden forbundet med de inkluderede parametre påvirker både de inkrementelle omkostninger (fra ca. [redacted] DKK til [redacted] DKK) og de inkrementelle QALY-gevinster (fra ca. 0,2 til 0,4). Scenarie 1 har en gennemsnitlig ICER på ca. [redacted] DKK, mens scenarie 2 ligger højere med ca. [redacted] DKK. Dette indikerer, at esketamin fremstår mere omkostningseffektiv i scenarie 1.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer ikke strukturelle usikkerheder, som muligheden for genbehandling. Da denne antagelse har betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.



Figur 6 – Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem esketamin og quetiapin i scenarie 1 og scenarie 2



Figur 7 – Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at henholdsvis esketamin er omkostningseffektiv i scenarie 1 og scenarie 2



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at antallet af patienter, der er kandidater til esketamin vil stige fra 759 patienter i år 1 til 864 patienter i år 5. Ansøger antager, at markedsoptaget af esketamin vil stige gradvist fra 5 % i år 1 til 27 % i år 5 (Tabel 28).

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet er enig i ansøgers estimat for patientantal og markedsandel.

Tabel 28. Medicinrådets estimat af patientantal pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Esketamin	38	85	128	172	233
Quetiapin	721	763	728	688	631
Anbefales ikke					
Esketamin	0	0	0	0	0
Quetiapin	759	848	856	860	864

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af esketamin vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK i scenarie 1 og ■■■■■ DKK i scenarie 2 i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 29 og Tabel 30.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 4,8 mio. DKK i scenarie 1 og 5,7 mio. DKK i scenarie 2 i år 5.

Tabel 29. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser i scenarie 1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Anbefales ikke	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Totale budgetkonsekvenser	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■



Tabel 30. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser i scenarie 2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Anbefales ikke					
Totale budgetkonsekvenser					

Medicinrådet anvender ansøgers estimat for patientantal og markedsoptag, men vurderer, at der er betydelig usikkerhed forbundet med disse. Usikkerheden skyldes blandt andet, potentielle mørketal og stor variation i dansk klinisk praksis. Ansøgers estimat er muligvis en undervurdering af det reelle markedsoptag, og at der kan opstå en pukkel af patienter i de første år, hvis esketamin anbefales til behandling. Samtidig er der stor variation i, hvor længe patienter forbliver i behandling, og hvor mange der ophører grundet bivirkninger eller praktiske forhold.



Referencer

1. Goldberg PD, Goodyer IM. The Origins and Course of Common Mental Disorders. London: Routledge; 2014. 246 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. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. BMC Psychiatry. 2018;18(1):100.
4. 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.
5. 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: A Register-Based Cohort Study. J Clin Psychiatry [internet]. 2018 [citeret 5. august 2025];79(4). Tilgængelig fra: <https://www.psychiatrist.com/jcp/trd-incidence-risk-factors-and-change-over-time>



6. 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: Protocol for a non-inferiority clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(38):e12414.
7. 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.
8. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Spravato. 2025 jan.
9. Heo M, Murphy CF, Meyers BS. Relationship Between the Hamilton Depression Rating Scale and the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale in Depressed Elderly: A Meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(10):899–905.
10. Psykiatr Forskningsenhed Psykiatr Sygehus Hillerød Frederiksborg Amt. Rating scales for affektive lidelser.
11. Reif A, Bitter I, Buyze J, Cebulla K, Frey R, Fu D-J, et al. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1298–309.



12. Zaki N, Chen L (Nancy), Lane R, Doherty T, Drevets WC, Morrison RL, et al. Safety and efficacy with esketamine in treatment-resistant depression: long-term extension study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2025;28(6):pyaf027.
13. Commissioner O of the. Considerations for open-label clinical trials: design, conduct, and analysis [internet]. FDA. 2023 [citeret 11. august 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.fda.gov/science-research/fda-science-forum/considerations-open-label-clinical-trials-design-conduct-and-analysis>
14. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(07):917–32.
15. Chiappini S, d’Andrea G, De Filippis S, Di Nicola M, Andriola I, Bassetti R, et al. Esketamine in treatment-resistant depression patients comorbid with substance-use disorder: A viewpoint on its safety and effectiveness in a subsample of patients from the REAL-ESK study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023;74:15–21.



16. Kwan ATH, Rosenblat JD, Mansur RB, Teopiz KM, McIntyre RS. The association between ketamine and esketamine with alcohol and substance misuse: Reports to the Food and Drug Administration adverse event reporting system (FAERS). *J Affect Disord*. 2024;360:421–6.
17. Højlund M, Andersen K, Ernst MT, Correll CU, Hallas J. Use of low-dose quetiapine increases the risk of major adverse cardiovascular events: results from a nationwide active comparator-controlled cohort study. *World Psychiatry*. 2022;21(3):444–51.
18. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(9):893–903.
19. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905–17.
20. Edwards SJ, Hamilton V, Nherera L, Trevor N. Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2013;17(54):1–190.



21. Bergfeld IO, Mantione M, Figee M, Schuurman PR, Lok A, Denys D. Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord.* 2018;235:362–7.
22. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger. 2024.
23. Jensen KJ, Gronemann FH, Ankarfeldt MZ, Jimenez-Solem E, Alulis S, Riise J, et al. Healthcare resource utilization in patients with treatment-resistant depression—A Danish national registry study. Ruggeri M, red. *PLOS ONE.* 2022;17(9):e0275299.
24. Ekman M, Granström O, Omérov S, Jacob J, Landén M. The societal cost of depression: evidence from 10,000 Swedish patients in psychiatric care. *J Affect Disord.* 2013;150(3):790–7.



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende behandlingsresistent depression hos voksne	
Formand	Indstillet af
Poul Videbech Professor, overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Psykiatrisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Gustav Bizik (næstforperson) Overlæge	Region Nordjylland
Claus Havregaard Sørensen Overlæge	Region Syddanmark
Janne Elin Yttri Ledende overlæge	Region Sjælland
Lars Vedel Kessing Professor, overlæge	Region Hovedstaden
Niels August Willer Strand Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Jonas Meile Speciallæge i almen medicin	Dansk Selskab For Almen Medicin
Martin Balslev Jørgensen Professor, overlæge	Inviteret af forpersonen
Mads Trier-Blom Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter



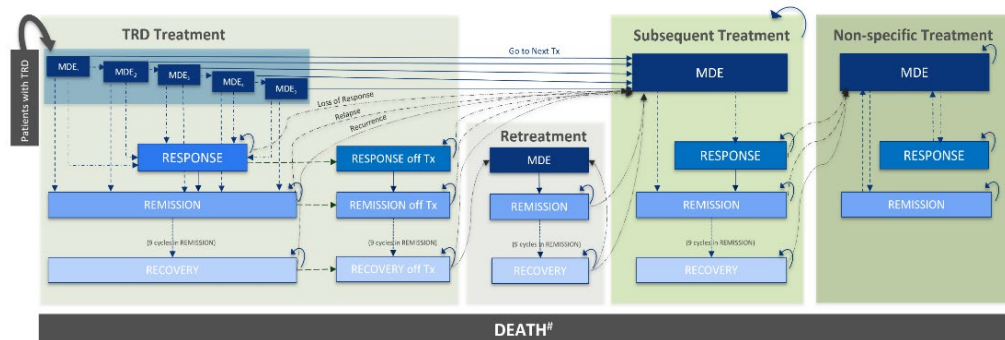
6. Versionslog

Version	Dato	Ændring
3.0	19. november 2025	Revurdering pba. nye data med ny komparator.
2.0	15. december 2021	Ændret jf. Medicinrådets revurdering af esketamin.
1.0	26. august 2020	Godkendt af Medicinrådet.



7. Bilag

7.1 Modelstruktur af genbehandlingsscenariet



7.2 Transitionssandsynligheder i ansøgers sundhedsøkonomiske model

	Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions- sandsynlighed, % (SE %)	Evt. antagelse	Kilde
Initial TRD behandling					
'MDE (efterfølgende behandling)'	'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 1	'MDE (efterfølgende behandling)'	ESK NS: XXXX QTP XR: XXXX		ESCAPE -TRD [11]
	'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 2	'MDE (efterfølgende behandling)'	ESK NS: XXXX QTP XR: XXXX		
	'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 3	'MDE (efterfølgende behandling)'	ESK NS: XXXX QTP XR: XXXX		
	'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 4	'MDE (efterfølgende behandling)'	ESK NS: XXXX QTP XR: XXXX		



	Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions- sandsynlighed, % (SE %)	Evt. antagelse	Kilde
	'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 5	'MDE (efterfølgende behandling)'	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		
Respons	'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 1	Respons	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		ESCAPE -TRD [11]
	'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 2	Respons	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		
	'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 3	Respons	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		
	'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 4	Respons	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		
	'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 5	Respons	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		
Remission	'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 1	Remission	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		ESCAPE -TRD [11]
	'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 2	Remission	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		
	'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 3	Remission	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		
	'MDE (initial TRD	Remission	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		



	Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions- sandsynlighed, % (SE %)	Evt. antagelse	Kilde
	behandling)' cyklus 4				
	'MDE (initial TRD behandling)' cyklus 5	Remission	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		
	Respons	Remission	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		
Behandlingsst op	Respons eller remission	Respons eller remission (uden behandling)	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		ESCAPE -TRD [11]
	Remission	Vedvarende remission (uden behandling)	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		SUSTAI N-1
	Vedvarende remission	Vedvarende remission (uden behandling)	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]	Antaget at 99 % ophører behandling inden for to år ved opnåelsen af vedvarende remission	
Tilbagefald	Respons (med eller uden behandling)	'MDE (efterfølgende behandling)'	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]	Antaget at svare til ITT- population en grundet få observatio ner	ESCAPE -TRD [11]
	Remission (med eller uden behandling)	'MDE (efterfølgende behandling)'	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		
	Vedvarende remission (med eller uden behandling)	'MDE (efterfølgende behandling)'	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]	Antaget ens for ESK NS og QTP XR (baseret på tilbagefald	



	Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions- sandsynlighed, % (SE %)	Evt. antagelse	Kilde
				fra remission i ESK NS- armen)	
Genbehandling [ikke inkluderet i ansøgers analyse]					
Remission	'MDE (genbehandling)'	Remission	ESK NS: 100,00 (0,00) QTP XR: 100,00 (0,00)	Antagelse	
Behandlingsstop	Remission (med behandling)	Remission (uden behandling)	ESK NS: ██████ QTP XR: ██████	Antaget ens som ved initial TRD behandling	
	Remission (med behandling)	Vedvarende remission (uden behandling)	ESK NS: ██████ QTP XR: ██████		
	Vedvarende remission (med behandling)	Vedvarende remission (uden behandling)	ESK NS: ██████ QTP XR: ██████		
Tilbagefald	Remission (med eller uden behandling)	'MDE (efterfølgende behandling)'	ESK NS: ██████) QTP XR: ██████	Antaget ens som ved initial TRD behandling	
	Vedvarende remission (med eller uden behandling)	'MDE (efterfølgende behandling)'	ESK NS: ██████ QTP XR: ██████		
Efterfølgende behandling					



	Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions- sandsynlighed, % (SE %)	Evt. antagelse	Kilde
Respons	'MDE (efterfølgende behandling)'	Respons	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		ESCAPE -TRD [11]
Remission	'MDE (efterfølgende behandling)'	Remission	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		ESCAPE -TRD [11]
	Respons	Remission	ESK NS: [REDACTED] QTP XR: [REDACTED]		
Tilbagefald	Respons	'MDE (ikke- specificeret behandling)'	ESK NS: 22,81 (5,70) QTP XR: 22,81 (5,70)		Rush et al. (2006)
	Remission	'MDE (ikke- specificeret behandling)'	ESK NS: 12,79 (3,20) QTP XR: 12,79 (3,20)		
	Vedvarende remission	'MDE (ikke- specificeret behandling)'	ESK NS: 12,79 (3,20) QTP XR: 12,79 (3,20)	Antaget samme som remission	
Ikke- specificeret behandling					
Respons	'MDE (ikke specificeret behandling)'	Respons	ESK NS: 0,83 (0,21) QTP XR: 0,83 (0,21)	Antaget SE: 25 %	Edward et al. (2013)
Remission	'MDE (ikke specificeret behandling)'	Remission	ESK NS: 0,41 (0,10) QTP XR: 0,41 (0,10)	Antaget SE: 25 %	Edward et al. (2013)
Tilbagefald	Respons	'MDE (ikke specificeret behandling)'	ESK NS: 10,38 (2,59) QTP XR: 10,38 (2,59)	Antaget SE: 25 %	Edward et al. (2013)
	Remission	'MDE (ikke specificeret behandling)'	ESK NS: 4,20 (1,05) QTP XR: 4,20 (1,05)	Antaget SE: 25 %	

Forkortelser: ESK, esketamin; QTP, quetiapin.



Transitionssandsynlighederne for tilbagefald i efterfølgende behandling er estimeret ud fra STAR*D-studiet [19], der har undersøgt varigheden af respons på OAD (monoterapi, kombinations- og augmentationsbehandling) hos patienter med MDD og TRD. Kaplan-Meier-kurver fra Step 4 i STAR*D blev digitaliseret, og et eksponentielt model fit blev anvendt til at estimere transitionssandsynlighederne. Der blev ikke foretaget justeringer af de oprindelige STAR*D-data, og det blev antaget, at definitionerne af respons og remission i STAR*D- [19] og ESCAPE-TRD-studiet [11] var ækvivalente.

Transitionssandsynlighederne for ikke-specificerede behandling er estimeret ud fra Edwards et al. [20], som er baseret på kliniske ekspertvurderinger for årlige sandsynligheder for remission og respons. Disse årlige sandsynligheder blev først omregnet til konstante rater ved hjælp af formelen $r = -\ln(1 - p) / t$, hvor p er sandsynligheden og t er tidsperioden i år. De konstante rater blev derefter anvendt til at beregne 4-ugers transitionssandsynligheder med formelen $p = 1 - \exp(-r \cdot t)$, hvor t svarer til 4 uger.

7.3 Besvarelsesandele for EQ-5D-5L fordelt på måletidspunkt, eksklusiv patienter med behandlingsophør

De to nedenstående tabeller viser besvarelsesandele for EQ-5D-5L eksklusiv patienter med behandlingsophør i henholdsvis esketamin- (øverst) og quetiapin-armen (nederst) i subgruppen med utilstrækkelig respons på tre eller flere tidligere forskellige behandlinger med antidepressiva i ESCAPE-TRD-studiet [11].

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser**)	Antal besvarelser** på tidspunkt t N	Andel besvarelser** ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t %	Andel besvarelser** ud af antal patienter ved randomisering %
Baseline	132	132	100,0 (132/132)	100,0 (132/132)
Uge 4	130	128	98,5 (128/130)	97,0 (128/132)
Uge 8	123	119	96,7 (119/123)	90,2 (119/132)
Uge 12	116	113	97,4 (113/116)	85,6 (113/132)
Uge 16	112	110	98,2 (110/112)	83,3 (110/132)
Uge 20	108	106	98,1 (106/108)	80,3 (106/132)
Uge 24	103	101	98,1 (101/103)	76,5 (101/132)
Uge 28	99	94	94,9 (94/99)	71,2 (94/132)
Uge 32	99	97	98,0 (97/99)	73,5 (97/132)

*Antal patienter "at risk": Patienter i behandling på det givne tidspunkt.

**Besvarelser blandt patienter i behandling.



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser**) N	Antal besvarelser** på tidspunkt t N	Andel besvarelser** ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t %	Andel besvarelser** ud af antal patienter ved randomisering %
Uge 0	129	128	99,2 (128/129)	99,2 (128/129)
Uge 4	128	115	89,8 (115/128)	89,1 (115/129)
Uge 8	102	91	89,2 (91/102)	70,5 (91/129)
Uge 12	86	83	96,5 (83/86)	64,3 (83/129)
Uge 16	81	76	93,8 (76/81)	58,9 (76/129)
Uge 20	77	74	96,1 (74/77)	57,4 (74/129)
Uge 24	76	73	96,1 (73/76)	56,6 (73/129)
Uge 28	75	73	97,3 (73/75)	56,6 (73/129)
Uge 32	74	72	97,3 (72/74)	55,8 (72/129)

*Antal patienter "at risk": Patienter i behandling på det givne tidspunkt.

**Besvarelser blandt patienter i behandling.

7.4 Besvarelsesandele for EQ-5D-5L fordelt på måletidspunkt, inklusiv patienter med behandlingsophør

De to nedenstående tabeller viser besvarelsesandele for EQ-5D-5L inklusiv patienter med behandlingsophør i henholdsvis esketamin- (øverst) og quetiapin-armen (nederst) i subgruppen med utilstrækkelig respons på tre eller flere tidligere forskellige behandlinger med antidepressiva i ESCAPE-TRD-studiet [11].

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser**) N	Antal besvarelser** på tidspunkt t N	Andel besvarelser** ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t %	Andel besvarelser** ud af antal patienter ved randomisering %
Baseline	132	132	100,0 (132/132)	100,0 (132/132)
Uge 4	131	130	99,2 (130/131)	98,5 (130/132)
Uge 8	127	123	96,9 (123/127)	93,2 (123/132)



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser**)	Antal besvarelser** på tidspunkt t N	Andel besvarelser** ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t %	Andel besvarelser** ud af antal patienter ved randomisering %
Uge 12	122	117	95,9 (117/122)	88,6 (117/132)
Uge 16	119	113	95,0 (113/119)	85,6 (113/132)
Uge 20	117	113	96,6 (113/117)	85,6 (113/132)
Uge 24	114	107	93,9 (107/114)	81,1 (107/132)
Uge 28	108	101	93,5 (101/108)	76,5 (101/132)
Uge 32	106	101	95,3 (101/106)	76,5 (101/132)

*Antal patienter "at risk": Både patienter i behandling og patienter med behandlingsophør på det givne tidspunkt.

**Besvarelser blandt patienter i behandling og patienter med behandlingsophør.

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser**)	Antal besvarelser** på tidspunkt t N	Andel besvarelser** ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t %	Andel besvarelser** ud af antal patienter ved randomisering %
Baseline	129	128	99,2 (128/129)	99,2 (128/129)
Uge 4	129	122	94,6 (122/129)	94,6 (122/129)
Uge 8	115	102	88,7 (102/115)	79,1 (102/129)
Uge 12	105	95	90,5 (95/105)	73,6 (95/129)
Uge 16	96	87	90,6 (87/96)	67,4 (87/129)
Uge 20	94	89	94,7 (89/94)	69,0 (89/129)
Uge 24	87	84	96,6 (84/87)	65,1 (84/129)
Uge 28	87	85	97,7 (85/87)	65,9 (85/129)
Uge 32	85	83	97,6 (83/85)	64,3 (83/129)

*Antal patienter "at risk": Både patienter i behandling og patienter med behandlingsophør på det givne tidspunkt.

**Besvarelser blandt patienter i behandling og patienter med behandlingsophør.



7.5 Tidsvinduer for EQ-5D-5L udfyldelse

Tabellen viser de foruddefinerede tidsvinduer (angivet i dage) for udfyldelse af EQ-5D-5L-spørgeskemaet, som blev anvendt i studiet. EQ-5D-5L blev planlagt til udfyldelse hver 4. uge samt ved behandlingsophør. Alle patienter, der stadig var i behandling ved starten af et givent tidsvindue, blev betragtet som forventede respondenter.

Tidspunkt	Minimum tidsinterval [dage]	Maksimum tidsinterval [dage]	Målretteet tidspunkt [dag]
Uge 4	2	43	29
Uge 8	44	71	57
Uge 12	72	99	85
Uge 16	100	127	113
Uge 20	128	155	141
Uge 24	156	183	169
Uge 28	184	211	197
Uge 32	212	232	225

7.6 Nytteværdier fordelt på måletidspunkt, inklusiv patienter med behandlingsophør

Nedenstående tabel viser gennemsnitlige nytteværdier for esketamin og quetiapin samt forskellen mellem dem, og er baseret på alle tilgængelige målinger inklusiv patienter med behandlingsophør. Dataene vedrører subgruppen af patienter med utilstrækkelig respons på tre eller flere tidligere forskellige behandlinger med antidepressiva i ESCAPE-TRD-studiet [11].

	Esketamin		Quetiapin		Esketamin vs. quetiapin
	N	Nytteværdi (standard error)	N	Nytteværdi (standard error)	Forskel (95% CI) p-værdi
Uge 4	130	0,64 (0,02)	122	0,54 (0,02)	0,11 (0,04; 0,17); 0,001
Uge 8	123	0,65 (0,02)	102	0,64 (0,02)	0,01 (-0,05; 0,08); 0,710



	Esketamin		Quetiapin		Esketamin vs. quetiapin
Uge 12	117	0,69 (0,02)	95	0,63 (0,02)	0,06 (-0,01; 0,12); 0,098
Uge 16	113	0,69 (0,02)	87	0,59 (0,02)	0,10 (0,04; 0,17); 0,003
Uge 20	113	0,69 (0,02)	89	0,63 (0,02)	0,05 (-0,01; 0,12); 0,115
Uge 24	107	0,67 (0,02)	84	0,65 (0,03)	0,03 (-0,04; 0,10); 0,429
Uge 28	101	0,66 (0,02)	85	0,65 (0,03)	0,02 (-0,05; 0,09); 0,650
Uge 32	101	0,67 (0,02)	83	0,65 (0,03)	0,02 (-0,05; 0,09); 0,545

7.7 Patientbesvarelser fordelt på helbredsstadier, eksklusiv patienter med behandlingsophør

De to nedenstående tabeller viser patientbesvarelser for EQ-5D-5L eksklusiv patienter med behandlingsophør i henholdsvis esketamin- (øverst) og quetiapin-armen (nederst) i subgruppen med utilstrækkelig respons på tre eller flere tidligere forskellige behandlinger med antidepressiva i ESCAPE-TRD-studiet [11].

Helbredsstadier	Antal besvarelser* i helbredsstadiet N	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse* i helbredsstadiet N
MDE cyklus 1	145	128
MDE cyklus 2	66	60
MDE cyklus 3	43	37
MDE cyklus 4	21	19
MDE cyklus 5	18	18
Respons	162	71
Remission cyklus 1	91	84
Remission cyklus 2	80	75
Remission cyklus 3	72	68
Remission cyklus 4	66	65



Helbredsstadier	Antal besvarelser* i helbredsstadiet N	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse* i helbredsstadiet N
Remission cyklus 5	54	51
Remission cyklus 6	44	43
Remission cyklus 7	32	31
Remission cyklus 8	12	12
Remission cyklus 9	12	12
Vedvarende remission	12	12

*Antallet af besvarelser blandt patienter, der ikke er i behandling, er ikke rapporteret fordelt på helbredsstadie.

Helbredsstadier	Antal besvarelser* i helbredsstadiet N	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse* i helbredsstadiet N
MDE cyklus 1	143	126
MDE cyklus 2	85	78
MDE cyklus 3	34	31
MDE cyklus 4	28	26
MDE cyklus 5	17	17
Respons	152	55
Remission cyklus 1	56	49
Remission cyklus 2	42	41
Remission cyklus 3	39	38
Remission cyklus 4	32	30
Remission cyklus 5	27	26
Remission cyklus 6	20	19
Remission cyklus 7	13	12
Remission cyklus 8	3	3
Remission cyklus 9	3	3



Helbredsstadier	Antal besvarelser* i helbredsstadiet N	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse* i helbredsstadiet N
Vedvarende remission	3	3

*Antallet af besvarelser blandt patienter, der ikke er i behandling, er ikke rapporteret fordelt på helbredsstadier.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk