

# Medicinrådets revurdering af esketamin til behandling af behandlingsresistent depression hos voksne



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om vurderingsrapporten

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

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

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

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	13.01.2022
Dokumentnummer	130672
Versionsnummer	1.0



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser</b> .....	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion</b> .....	<b>6</b>
3.1	Moderat til svær unipolar depression hos voksne.....	7
3.2	Esketamin.....	8
3.3	Nuværende behandling .....	9
<b>4.</b>	<b>Metode</b> .....	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater</b> .....	<b>11</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
5.1.1	Litteratur .....	11
5.2	Databehandling og analyse.....	21
5.2.1	Evidensens kvalitet .....	24
5.2.2	Effektestimater og kategorier .....	24
5.2.3	Kortidseffekt (4 uger).....	26
5.2.4	Vedvarende effekt .....	30
5.2.5	Gennemgang af bivirkning og sikkerhedsdata .....	34
5.2.6	Fagudvalgets konklusion for klinisk spørgsmål 1 .....	44
5.3	Klinisk spørgsmål 2.....	45
5.3.1	Litteratur .....	45
5.3.2	Databehandling og analyse.....	45
5.3.3	Evidensens kvalitet .....	47
5.3.4	Effektestimater og kategorier .....	47
5.3.5	Fagudvalgets konklusion for klinisk spørgsmål 2 .....	51
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser</b> .....	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning</b> .....	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>54</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet</b> .....	<b>57</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog</b> .....	<b>59</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag</b> .....	<b>60</b>
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias .....	60
	Bilag 2: GRADE.....	63



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet har vurderet esketamin i kombination med SSRI eller SNRI til to patientgrupper med varierende grad af behandlingsresistent depression. For begge grupper er der usikkerhed forbundet med vurderingen af esketamins effekt, fordi der ikke er komparative data for langtidseffekten. Derfor kan esketamin i kombination med SSRI eller SNRI ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Medicinrådet vurderer, at esketamin ikke er et relevant behandlingsvalg for voksne patienter, som ikke har responderet på mindst to forskellige behandlinger med antidepressiva. Det skyldes, at depression i dansk klinisk praksis ikke bliver vurderet behandlingsresistent efter tidligere behandling med blot to antidepressiva.

Medicinrådet vurderer, at patientpopulationen med en MSM-værdi  $\geq 9$  er mere repræsentativ for patienter med behandlingsresistent depression i dansk klinisk praksis, men da data er yderst sparsomme, kan Medicinrådet ikke vurdere effekten af esketamin for denne patientgruppe.

For begge patientpopulationer er der hyppige bivirkninger, herunder især neuropsykiatriske bivirkninger.

© Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 13. januar 2022



---

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

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

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

---

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

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



## 2. Begreber og forkortelser

<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>MDD:</b>	Major Depressive Disorder
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>MSM:</b>	<i>Maudsley Staging Method</i>
<b>NTT:</b>	<i>Numbers Needed to Treat</i>
<b>OAD:</b>	<i>Oral Antidepressant</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>TRD</b>	<i>Treatment Resistant Depression</i>
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SNRI:</b>	Serotonin-/noradrenalingenoptageshæmmer
<b>SSRI:</b>	Selektiv serotoningenoptagshæmmer
<b>TCA:</b>	Tricykliske antidepressiva



### 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets revurdering af esketamin til behandling af behandlingsresistent depression er at vurdere lægemidlets værdi sammenlignet med dansk standardbehandling i lyset af nye data på langtidseffekt og sikkerhed samt at vurdere værdien af esketamin for en særligt afgrænset patientpopulation med et stort behandlingsbehov. Medicinrådet modtog den endelige ansøgning til brug for revurderingen fra Janssen-Cilag 22. oktober 2021.

Tidligere har Medicinrådet vurderet esketamin (Spravato) i kombination med et SSRI eller SNRI til voksne med behandlingsresistent depression, som ikke har responderet på mindst to forskellige behandlinger med antidepressiva i den aktuelle moderate til svære depressive episode. I august 2020 besluttede Medicinrådet ikke at anbefale esketamin som mulig standardbehandling til denne indikation.

Revurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet 18. december 2020 modtog en anmodning om at revurdere den tidligere anbefaling af esketamin på baggrund af, at der er kommet nye opdaterede data på sikkerhed og den vedvarende effekt.

Ved effektmål og vurderinger hvor der ikke er kommet ny data til, er tekst og vurderinger ikke ændret betydeligt i forhold til den oprindelige vurderingsrapport.

Revurderingen indeholder to kliniske spørgsmål, hvor klinisk spørgsmål 1 er identisk med den foregående vurdering, og klinisk spørgsmål 2 er nyt og vedrører en subgruppe med mere svær grad af sygdom, hvor sværhedsgraden af den depressive episode er defineret som patienter med *Maudsley Staging Method (MSM)*  $\geq 9$ .

De to kliniske spørgsmål er:

Klinisk spørgsmål 1:

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

For dette kliniske spørgsmål forligger det samme 4 ugers korttidsdata fra TRANSFORM-1, -2, -3 og fra SUSTAIN-1, som også indgik i den seneste vurderingsrapport. Fagudvalget vil derfor kun tage stilling til, om vurderingen af sikkerhedsdata bør opdateres, og om der er ny relevant langtidsdata, som kan bruges til at vurdere effekten af esketamin ved 6 måneders opfølgning.

Klinisk spørgsmål 2:

*Hvilken værdi har esketamin i kombination med SSRI eller SNRI sammenlignet med placebo i kombination med SSRI eller SNRI til voksne med moderat til svær behandlingsresistent depression vurderet ud fra MSM (MSM  $\geq 9$ ) i den aktuelle moderate til svære depressive episode?*



Det kliniske spørgsmål er nyt og udgør en subpopulation af klinisk spørgsmål 1. Spørgsmålet er stillet på baggrund af, at fagudvalget i den oprindelige vurdering bemærkede, at esketamin kunne være relevant til en særlig patientgruppe, som har prøvet adskillige alternativer som TCA, monoaminoxidasehæmmere (Isokarboxazid = Marplan), augmentering med lithium, quetiapin eller psykostimulantia og ECT, og hvor det derfor kan være relevant at forsøge med esketamin, hvis patienten er grundigt udredt forinden. Disse patienter har et stort behov for alternative behandlingsmuligheder.

### 3.1 Moderat til svær unipolar depression hos voksne

Moderat til svær unipolar depression eller Major Depressive Disorder (MDD) vil ifølge WHO, inden for en tidsramme af 20 år, være blandt de to mest belastende sygdomme i verden, hvad angår sygdomsbyrde og økonomiske konsekvenser for samfundet. I Danmark anslås prævalensen af moderat til svær depression blandt voksne at være ca. 3 %, svarende til ca. 111.000 voksne individer [1,2]. Det skønnes, at kun 65,3 % af disse, svarende til ca. 72.400 voksne individer, bliver diagnosticeret og kan komme i behandling [2]. Ca. 14 %, svarende til ca. 10.100 voksne individer, har ikke en tilfredsstillende effekt af behandlingen [2,3] og er mulige kandidater til behandling med intranasal esketamin, jf. indikationen. Fagudvalget vurderer, at ca. 6000 patienter årligt henvises til ambulante behandling, og at der af disse er ca. 1000 behandlingsrefraktære patienter, hvor alle de gængse behandlingsmuligheder er afprøvet.

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, selvbeprejdelser, 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 [4].

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

Depression kan udløses af længerevarende somatisk sygdom, stress, tab af nærtstående og eksistentielle kriser, men ofte er de udløsende faktorer ukendte. Genetisk prædisposition og personlighedsmæssige disponerende forhold bidrager til at øge risikoen for sygdommen [4]. Den nuværende medicinske behandling virker bl.a. ved at regulere signalstofferne serotonin og noradrenalin i hjernen. En stigende mængde evidens indikerer desuden, at dysregulering af glutamatsignaleren i hjernen også kan være involveret i depression [6].





Hvis patienten med depression tidligere har haft maniske eller hypomane episoder, betegnes depressionen som en bipolar depression, der er led i en bipolar lidelse. En andel af patienterne med behandlingsresistent depression vil have en ikke-diagnosticeret bipolar depression, hvor de senere i forløbet vil udvikle mani eller hypomani [5,7].

Nogle patienter responderer ikke på den nuværende medicinske behandling og beskrives som havende behandlingsresistent depression. Definitionen af denne population er varierende. Ifølge Sundhedsstyrelsen omfatter behandlingsresistent depression voksne patienter over 18 år (både ambulante og indlagte) med moderat til svær depression, som diagnosticeres efter ICD-10 (WHO's diagnoseliste) kriterier eller er vurderet behandlingsresistent på *rating scale for treatment-resistant depression*, f.eks. *Maudsley Staging Method* (MSM) [8,9].

En af de største barrierer for forståelsen af behandlingsresistent depression er den manglende konsensus omkring definition og diagnosticering. Ifølge fagudvalget favner den hyppigst anvendte definition, bestemt efter ICD-10-kriterier, meget bredt, idet den omfatter patienter, som ikke har responderet på to forskellige typer antidepressiva, givet i tilstrækkelig dosis og i tilstrækkelig lang tid ( $\geq 4$  uger) eller har haft depression i to eller flere år (samme episode) uanset hvilken behandling. Risikoen ved at anvende disse kriterier er, at patienter diagnosticeres som behandlingsrefraktære for tidligt, dvs. før de er blevet tilbudt andre tilgængelige præparater eller behandlinger inkl. ikke-medicinske alternativer. En anden metode til at definere behandlingsresistent depression, som vinder indpas internationalt, er via spørgeskemaet MSM [9]. MSM er udviklet med henblik på at definere behandlingsresistens ved unipolar depression og anses for at have mere stringente kriterier end ICD-10, hvor det tilmed er muligt at inddele sværhedsgraden af behandlingsresistent depression. Den maksimale score for MSM er 15, og scoren er kategoriseret i mild: 3-6, moderat: 7-10 og svær 11-15 [9].

## 3.2 Esketamin

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

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



Denne revurdering omhandler indikationen: *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* [13].

Herudover har esketamin også indikation til akut korttidsbehandling, hvilket Medicinrådet vurderer i en særskilt proces.

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 observationsperioden efter denne 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 [13].

Behandlingen med esketamin til behandlingsresistent depression omfatter en induktionsfase 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 nyligt initieret daglig OAD, som ikke har indgået i behandling tidligere. Esketamin doseres herefter fleksibelt ud fra effektivitet og tolerabilitet (28 mg, 56 mg eller 84 mg). Efter 4 uger vurderes effekten af esketaminbehandling, 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 det nyligt initierede OAD fra induktionsfasen [13].

Varigheden af esketaminbehandling 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 [13]. Under vedligeholdelsesfasen skal doseringen af esketamin individualiseres til den laveste hyppighed, der kan opretholde remission/respons. Behovet for fortsat behandling skal jævnligt reevalueres.

### 3.3 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 (RADS) i 2015 [Behandlingsvejledning inklusiv 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-hospitaliserede patienter skal bestå af SSRI som førstelinjebehandling, der gives over 1-3 måneder. En fuld effekt af antidepressiva kan først ventes efter 4-6 uger. Opnår patienten en tilfredsstillende effekt ved behandlingen, fortsættes i en vedligeholdelsesfase i ca. 6-12 måneder eller længere, afhængigt af kliniske forhold. Hvis der ikke er tegn på bedring



efter ca. 2-4 uger på optimal dosis (i praksis ofte længere), skiftes der til andenlinjebehandling, som består af enten SSRI, SNRI, hæmmere af adrenerge receptorer (NaSSA) eller tricykliske antidepressiva (TCA). Er der fortsat ikke tegn på bedring, henvises der til psykiater eller indlæggelse på psykiatrisk afdeling. Blandt indlagte/hospitaliserede patienter med svær depression skal overvejes start med SNRI eller TCA. Dansk registerdata viser, at SSRI og SNRI er blandt de hyppigst anvendte tredjelinjebehandlinger i Danmark [3]. Behandlingsvarigheden varierer fra patient til patient.

Til patienter, der er refraktære overfor behandling med antidepressiva, overvejes en række alternativer eller tillæg til den medicinske behandling. Disse inkluderer: lysterapi, psykoterapi, elektrochok og i særlige tilfælde magnetstimulation. 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 \(dpsnet.dk\)](https://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 (HDRS) (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 [14]. Remission defineres som hhv.  $\leq 7$  på HDRS-17 og  $\leq 11$  på MADRS [15,16] uanset udgangspunkt. Ved en halvering af symptomer på begge skalaer fra baseline er der tale om et respons.

## 4. Metode

Medicinerådets protokol for revurdering af esketamin til behandling af behandlingsresistent depression hos voksne beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

I Medicinerådes protokol er spørgsmål 1 identisk med foregående vurdering, mens spørgsmål 2 er nyt.

Spørgsmål 2 er stillet på baggrund af, at fagudvalget i den oprindelige vurdering bemærkede, at esketamin kunne være relevant til en særlig patientgruppe, som har prøvet adskillige alternativer som TCA, monoaminoxidasehæmmere (Isokarboxazid = Marplan), augmentering med lithium, quetiapin eller psykostimulantia og ECT, og hvor det derfor kan være relevant at forsøge med esketamin, hvis patienten er grundigt udredt forinden. Disse patienter har stort behov for alternative behandlingsmuligheder.



For begge kliniske spørgsmål ønsker fagudvalget at vurdere effekten ved hhv. 4 uger og ved 6 måneder for remission, respons, livskvalitet og bivirkninger/uønskede hændelser.

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### 5.1.1 Litteratur

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

Ansøgningen baserer sig på syv fuldttekstsartikler, som rapporterer et fase 2-studie (SYNAPSE) og seks fase 3-studier (TRANSFORM 1, 2, 3 og SUSTAIN 1, 2 og 3), hvoraf SUSTAIN-3 er et extension-studie af de øvrige fem fase 3-studier. Herudover har ansøger inkluderet data fra to studier med observationel data (ATU og TRD).

Af disse studier indgik TRANSFORM-1, -2 og -3 samt SUSTAIN-1 i den oprindelige vurdering af esketamins effekt og sikkerhed, mens SUSTAIN 2 og SYNAPSE kun indgik i sikkerhed, fordi data var en del af EMAs EPAR.

SUSTAIN-3, ATU og TRD indgik ikke i den tidligere vurdering. Effektdata fra SUSTAIN-2 indgik heller ikke i den tidligere vurdering.

Det nye data er derfor:

1. Effektdata (korttidsdata) fra SYNAPSE
  - a. anvendes ikke af fagudvalget til vurdering af effekt (se senere for en beskrivelse af årsag)
2. Effektdata ved 6 måneder fra SUSTAIN-2 (esketamin) og TRD (komparator)
  - a. Data fra TRD anvendes ikke af fagudvalget (se senere for en beskrivelse af årsag)
3. Opdatering af sikkerhedsdata med data fra SUSTAIN-3 og ATU

Data fra SUSTAIN-3 og ATU er ikke publiceret.

Litteratursøgningen er i overensstemmelse med den, som er angivet i protokollen.



**Table 1. Oversigt over studier inkluderet i ansøgers ansøgning**

Klinisk studie, NCT-nummer, Reference	Studie design Længde	Intervention vs. komparator	Population	Anvendelse
TRANSFORM-1, NCT02417064 [17]	Randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppe, fase 3-studie  -Screeningsfase: 4 uger -Introduktionsfase: 4 uger -Follow-up fase i 24 uger eller overførsel til SUSTAIN-1	Esketamin (fast dosis på 56 mg eller 84mg) + nyt OAD vs. placebo + nyt OAD	MDD-patienter i alderen 18-64 år med TRD ved randomiseringen (defineret som <i>non-responders</i> på $\geq 2$ OAD i den igangværende depressionsepisode)	Kortidsdata 4 uger. • Anvendes i meta-analyser. • Indgår i sikkerhed
TRANSFORM-2, NCT02418585 [18]	Randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppe, fase 3-studie  -Screeningsfase: 4 uger -Introduktionsfase: 4 uger -Follow-up-fase i 24 uger eller overførsel til SUSTAIN-1	Esketamin (fleksibel dosis på 56 mg eller 84 mg) + nyt OAD vs. placebo + nyt OAD	MDD-patienter i alderen 18-64 år med TRD ved randomiseringen (defineret som <i>non-responders</i> på $\geq 2$ OAD i den igangværende depressionsepisode)	Kortidsdata 4 uger. • Anvendes i meta-analyser. • Indgår i sikkerhed
TRANSFORM-3, NCT02422186 [19]	Randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppe, fase 3-studie  -Screeningsfase: 4 uger -Introduktionsfase: 4 uger -Follow-up fase i 2 uger eller overførsel til SUSTAIN-2	Esketamin (fleksibel dosis på 28 mg, 56 mg eller 84 mg) + ny OAD vs. placebo + ny OAD	MDD-patienter i alderen $\geq 65$ år med TRD ved randomiseringen (defineret som <i>non-responders</i> på $\geq 2$ OAD i den igangværende depressionsepisode)	Kortidsdata 4 uger. • Anvendes i meta-analyser. • Indgår i sikkerhed
SUSTAIN-1, NCT02493868 [20]	Randomiseret, dobbeltblindet, relaps fase 3-studie  -Introduktionsfase: 4 uger -Optimeringsfase: 12 uger -Varierende længde af vedligeholdelsesfase (median mellem 10-19 uger) -Overføres til SUSTAIN-3 i follow-up	Esketamin + nyt OAD i introduktions- og optimeringsfasen. Herefter randomiseres responderes 1:1 til esketamin + OAD eller placebo + OAD i vedligeholdelsesfasen	MDD-patienter i alderen 18-64 år med TRD ved randomiseringen (defineret som <i>non-responders</i> på $\geq 2$ OAD i den igangværende depressionsepisode). <i>Responders</i> fra TRANSFORM-1 og -2	Effekt af esketamin ved 16 uger. Data kan desuden anvendes til at vurdere relapsrate for esketamin. Indgår i sikkerhed. Data gennemgås deskriptivt
SUSTAIN-2, NCT02497287 [21]	Open-label, <i>long-term</i> fase 3-studie  -Screeningsfase: 4 uger -Introduktionsfase: 4 uger -Optimerings-/vedligeholdelsesfase: 48 uger -Follow-up i 4 uger eller overførsel til SUSTAIN-3	Esketamin + nyt OAD i introduktionsfasen. Herefter overføres <i>responderes</i> til esketamin + OAD i optimerings-/vedligeholdelsesfasen	MDD-patienter $\geq 18$ år med TRD efter screeningsperioden (defineret som <i>non-responders</i> på $\geq 2$ OAD i den igangværende depressionsepisode). Derudover patienter fra TRANSFORM-3	Effekt af esketamin ved 6 måneder Indgår i sikkerhed. Data gennemgås deskriptivt
SUSTAIN-3, NCT02782104 (data on file)	open-label, <i>long-term, extension</i> fase 3-studie  -Introduktionsfase: 4 uger -Optimerings-/vedligeholdelsesfasen var af varierende længde	Esketamin (fleksibel dosering)	Patienter som har gennemført TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3, SUSTAIN-1 eller SUSTAIN-2.	Indgår i sikkerhed. Data gennemgås deskriptivt



Klinisk studie, NCT-nummer, Reference	Studie design Længde	Intervention vs. komparator	Population	Anvendelse
SYNAPSE, NCT01998958 [22]	Dobbelt-randomiseret, placebo-kontrolleret, fase 2-studie  -Screeningsfase: 4 uger -Dobbeltblindet behandlingsfase: 15 dag -Frivillig open-label fleksibel  doserings fase: dag 15 – 74 -Follow-up fase: 8 uger	Esketamin (fleksibel dosering på 28 mg, 56 mg eller 84mg) vs. placebo	MDD-patienter i alderen 20-64 år med TRD ved screeningsperioden (defineret som <i>non-responders</i> på $\geq 2$ OAD, hvoraf ét af disse <i>non-responders</i> skulle have været i den igangværende depressionsperiode)	Indgår i sikkerhed
ATU (data on file)	Fransk "cohort" data	Esketamin 28 mg	MDD-patienter over 18 år med TRD, som var <i>non-responders</i> på $\geq 2$ OAD i igangværende depressionsepisode og hvor ECT ikke var en mulighed	Indgår i sikkerhed
TRD-kohorte studie, NCT03373253 [23]	Europæisk prospektiv observationel kohorte studie	Både farmaceutiske og/eller ikke farmaceutiske antidepressive behandlinger	MDD-patienter i alderen 18-74 år med TRD (defineret som patienter som har været <i>non-responders</i> på $\geq 2$ OAD i samme depressionsepisode)	Effekt af anden antidepressiv behandling end esketamin ved 6 måneder. Data anvendes ikke i vurderingen af esketamin (se afsnit 5.2)

TRD = Treatment Resistant Depression

### Gennemgang af studier

**TRANSFORM-1** var et internationalt, multicenter, dobbeltblindet, parallelgruppe, randomiseret fase 3-studie. Studiet havde til formål at evaluere effekten, sikkerheden og tolerabilitet af to faste doser af intranasal esketamin, plus nyt OAD overfor behandling med intranasal placebo, plus nyt OAD hos MDD-patienter i alderen 18-64 år, som var *non-responders* på  $\geq 1$  og  $\leq 5$  OAD i igangværende depressionsperiode [17]. Studiet inkluderede en 4 ugers screeningsfase, hvorefter patienter som var *non-responders* på  $\geq 2$  OAD i den igangværende depressionsepisode blev overført til introduktionsfasen. Patienterne (n = 346) blev randomiseret 1:1:1 til placebo (n = 113), 56 mg eller 84 mg esketamin (n = 115/116) to gange ugentligt. Intervention og komparator blev administreret i kombination med et nyt OAD. Den nye OAD blev administreret open-label dagligt. Resultaterne blev opgjort efter en 4 ugers induktionsfase. Responderes fra alle arme kunne gå videre til vedligeholdelsesstudiet SUSTAIN-1 eller indgå i en 24 ugers *follow-up* fase, hvori alle *non-responders* også blev inkluderet. Det primære endepunkt for TRANSFORM-1 var ændring i MADRS totalscore, målt fra baseline i induktionsfasen til uge 4 (dag 28) eller sidste måling i induktionsfasen [17].

**TRANSFORM-2** var et internationalt, multicenter, dobbeltblindet, parallelgruppe randomiseret fase 3-studie. Studiet havde til formål at evaluere effekten, sikkerheden og tolerabilitet af to fleksible doser (56 mg eller 84 mg) af intranasal esketamin, plus nyt OAD overfor behandling med intranasal placebo, plus nyt OAD hos MDD-patienter i



alderen 18-64 år, som var *non-responders* på  $\geq 1$  og  $\leq 5$  OAD i igangværende depressionsperiode [18]. Studiet inkluderede en 4 ugers screeningsfase, hvorefter patienter, som var *non-responders* på  $\geq 2$  OAD i den igangværende depressionsepisode, blev overført til introduktionsfasen. Patienterne (n = 227) blev randomiseret 1:1 til fleksibel dosis esketamin (56 mg/84 mg; n = 116) eller placebo (n = 111) to gange ugentligt. Intervention og komparator blev administreret i kombination med et nyt OAD. Den nye OAD blev administreret *open-label* dagligt. Resultaterne blev opgjort efter en 4 ugers induktionsfase. Responderes fra alle arme kunne gå videre til vedligeholdelsesstudiet SUSTAIN-1 eller indgå i en 2-24 ugers *follow-up* fase, hvori alle *non-responders* også blev inkluderet. Det primære endepunkt var som for TRANSFORM-1.

**TRANSFORM-3** var et multicenter, dobbeltblindet, parallelgruppe, randomiseret fase 3-studie. Studiet havde til formål at evaluere effekten, sikkerheden og tolerabilitet af 3 fleksible doser (28 mg, 56 mg, eller 84 mg) af intranasal esketamin, plus nyt OAD overfor behandling med intranasal placebo, plus nyt OAD hos ældre MDD-patienter over 64 år, som var *non-responders* på  $\geq 1$  og  $\leq 8$  OAD i igangværende depressionsperiode [19]. Studiet inkluderede en 4 ugers screeningsfase, hvorefter patienter, som var *non-responders* på  $\geq 2$  OAD i den igangværende depressionsepisode, blev overført til introduktionsfasen. Patienterne (n = 138) blev randomiseret 1:1 til fleksibel dosis esketamin (28 mg/56 mg/84 mg; n = 72) eller placebo (n = 65) 2 gange ugentligt. Intervention og komparator blev administreret i kombination med et nyt OAD. Det nye OAD blev administreret dagligt og var *open-label*. Resultaterne blev opgjort efter en 4 ugers induktionsfase. Patienterne kunne gå videre til vedligeholdelsesstudiet SUSTAIN-2 eller indgå i en 2 ugers *follow-up* fase. Det primære endepunkt var det samme som i TRANSFORM-1 og -2.

**SUSTAIN-1** var et internationalt, multicenter, dobbeltblindet, randomiseret, relaps fase 3-studie. Studiet sammenligner effekt, sikkerheden og tolerabilitet af fortsat intranasal esketaminbehandling (fleksibel dosering), plus OAD med ophør af intranasal esketaminbehandling (overgår til intranasal placebo + OAD) hos patienter, der har opretholdt respons med intranasal esketaminbehandling gennem induktionsfasen (4 uger) og optimeringsfasen (12 uger) [20]. SUSTAIN-1 inkluderede MDD-patienter mellem 18 og 64 år (n = 705), som var *non-responders* på  $\geq 1$  og  $\leq 5$  OAD i igangværende depressionsperiode. Patienterne indtrådte enten direkte i studiet (*direct-entry* patienter = 437) eller blev overført fra TRANSFORM-1 og -2 (*transferred-entry* patienter; n = 150/118). De patienter, som indtrådte direkte, gennemgik en screenings- og en induktionsfase tilsvarende den, som patienterne i TRANSFORM-2 gennemgik. De *direct-entry* patienter som oplevede respons blev overført til en 12-ugers optimeringsfase, hvor også de *transferred-entry* patienter blev overført til. Herefter blev de patienter, som oplevede fortsat respons eller remission, overført til vedligeholdelsesfasen. Her blev patienterne randomiseret 1:1 til fortsat intranasal esketamin + OAD (n = 152) eller intranasal placebo + OAD (n = 145). Varigheden af denne fase var individuel (median mellem 10 og 19 uger) og afhang af, hvornår patienten indtrådte i studiet, og hvornår et tilbagefald opstod (relaps). Fasen forløb, indtil et tilstrækkeligt antal patienter havde oplevet tilbagefald, baseret på statistiske styrkeberegninger. Det primære endepunkt for





SUSTAIN-1 var tid til tilbagefald for patienter i stabil remission efter behandling med esketamin i tidlige faser.

**SUSTAIN-2** var et multicenter, open-label, *long-term*, fase 3-studie. Studiet havde til formål at evaluere langtidseffekterne og sikkerheden af esketamin (fleksibel dosering), administreret i kombination med nyt OAD [21]. SUSTAIN-2 inkluderede MDD-patienter over 18 år (n = 802), som var *non-responders* på  $\geq 2$  OAD i igangværende depressionsperiode. Patienterne indtrådte enten direkte i studiet (*direct-entry* patienter = 691) eller blev overført fra TRANSFORM-3 (*transferred-entry* patienter; n = 111). I den indledende 4 ugers screeningsfase, screenes de direkte indtrådte patienter. Herefter blev de patienter, som blev vurderet til at være *non-responders* på  $\geq 2$  OAD i igangværende depressionsepisode (enten via direkte observation eller via historiske data) overført til en 4 ugers *open-label* induktionsfase. I induktionsfasen blev alle direkte indtrådte patienter opstartet i en fleksibel intranasal esketaminbehandling (to gange ugentligt) + nyt OAD. I denne fase blev også *non-responders* fra TRANSFORM-3 studiet inkluderet. Disse patienter fik intranasal esketamin (to gange ugentligt) og fortsatte derudover den OAD-behandling, som de havde modtaget i TRANSFORM-3 studiet. Herefter blev alle patienter, der oplevede respons, overført til den 48-ugers optimerings-/vedligeholdelsesfase, hvor også *responders* fra TRANSFORM-3 blev inkluderet i studiet. Denne gruppe patienter fortsatte den esketamin + OAD-behandling, som de havde modtaget i TRANSFORM-3 eller opstartede esketaminbehandling, såfremt de havde modtaget placebo + OAD i TRANSFORM-3. Studiet blev afsluttet, da 300 patienter havde modtaget esketamin i 6 måneder, og 100 patienter havde modtaget esketamin i 12 måneder. Det primære endepunkt for SUSTAIN-2 var Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) og bivirkninger. Der blev også opsamlet data på effekt ved MADRS score.

**SUSTAIN-3** er et igangværende internationalt, multicenter, open-label, *long-term*, *extension* fase 3-studie, som har til formål at evaluere sikkerheden og langtidseffekterne af esketamin (fleksibel dosering) [24]. Studiet inkluderer patienter, som har gennemført TRANSFORM-1, -2 og -3 eller SUSTAIN-1 og -2. SUSTAIN-3 består af 2 faser; en induktions- og en optimerings-/vedligeholdelsesfase. I induktionsfasen inkluderes patienter fra TRANSFORM-1 og -2, som har gennemført en 6 måneders *follow-up* fase, patienter fra TRANSFORM-3, som var *non-responders* efter induktionsfasen i SUSTAIN-2, såvel som patienter fra SUSTAIN-1, som oplevede relaps i vedligeholdelsesfasen. I induktionsfasen modtager patienterne en fleksibel dosis af esketamin to gange om ugen i fire uger. Efter induktionsfasen overføres de patienter, som responderer på esketaminbehandlingen, samt *responders* fra TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3, SUSTAIN-1 eller SUSTAIN-2 til optimerings-/vedligeholdelsesfasen. Her fortsætter de overførte patienter med at modtage esketamin én gang om ugen i samme dosis som i det tidligere studie, bortset fra TRANSFORM-3, som fulgte et andet dosisregime. Efter fire uger i denne fase var det tilladt at tilpasse dosis til den enkelte patient. Optimerings-/vedligeholdelsesfasen er af varierende længde. Det primære endepunkt for SUSTAIN-3 var TEAEs og bivirkninger. Studiet er stadig i gang, og data fra dette studie er derfor fortrolige og endnu ikke publiceret.

**SYNAPSE** var et multicenter, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, dobbelt-randomiseret fase 2-studie, som havde til formål at evaluere effekt, sikkerheden og dosisrespons af





intranasal esketamin overfor intranasal placebo [22]. Studiet inkluderede MDD-patienter i alderen 20-64 år med TRD, defineret som utilstrækkelig respons på  $\geq 2$  OAD, hvoraf ét af disse skulle have været i forbindelse med en igangværende depressionsperiode. I alt havde 64 % af de inkluderede patienter kun modtaget én tidligere behandling i perioden. SYNAPSE bestod af fire faser; en screeningsfase, en dobbeltblindet behandlingsfase, en frivillig *open-label* fleksibel doseringsfase og en *follow-up* fase. I studiets 4 ugers screeningsfase blev patienternes respons på nuværende OAD vurderet. De patienter, som var *non-responderes* på  $\geq 1$  OAD i igangværende depressionsepisode, blev overført til den dobbeltblindet behandlingsfase på 15 dage, som var opdelt i to faser. I den første del af denne fase stoppede patienterne deres nuværende OAD-behandling og blev randomiseret 3:1:1:1 til intranasal placebo eller intranasal esketaminbehandling 28 mg, 56 mg eller 84mg, som blev givet på dag 1 og 4. I anden del af behandlingsfasen fortsatte de patienter, som havde modtaget placebo og kun havde milde til ingen depressions-symptomer med at modtage placebo. De patienter, der havde moderate til svære depressive symptomer, blev randomiseret 1:1:1:1 til placebo eller intranasal esketaminbehandling med 28 mg, 56 mg eller 84mg, som blev givet på dag 8 og 11. I den frivillige *open-label* fleksible doserings fase modtog alle patienter intranasal esketamin fra dag 15 til 74, efterfulgt af en 8 ugers *follow-up* fase. Det primære endepunkt for SYNAPSE var ændringer fra baseline målt på MADRS.

**ATU** var en "kohorte", der indsamlede data i Frankrig i forbindelse med en *Temporary Authorization for Use* (ATU) af intranasal esketamin 28 mg. Data blev indsamlet i perioden 23. september 2019 - 25. marts 2020. Kohorten inkluderede 71 MDD-patienter over 18 år med TRD, som var *non-responders* på  $\geq 2$  OAD i igangværende depressionsepisode, og hvor ECT ikke var en mulighed. I alt blev 54 patienters forløb dokumenteret. Data er fortrolige og ikke publicerede.

**TRD** var et europæisk prospektivt, ikke-interventionelt, observationelt kohortestudie, som inkluderede MDD-patienter mellem 18-74 år, som var *non-responders* på  $\geq 2$  OAD i den samme depressionsepisode [23]. I kohorten opstartede alle patienter (n = 411) en ny antidepressiv behandling, defineret som både farmaceutiske og/eller ikke farmaceutiske behandlinger. Denne behandling blev givet i kombination med eller som erstatning for en tidligere antidepressiv behandling. Interventionerne kunne ændres igennem studiet. Studiet bestod af baseline data, en 6-12 måneders observationsperiode samt en udvidet observationsperiode på op til 6 måneder, fra den sidste patient blev inkluderet. Utsigtede hændelser blev ikke dokumenteret i selve studiet, men i pharmaovervågning. MADRAS-score og livskvalitet blev målt ved 6 måneder.

### **Studie- og populationskarakteristika**

Baselinekarakteristika og overførbare til danske forhold gennemgås i det følgende.

#### *Baselinekarakteristika*

*Korttidsstudierne (TRANSFORM 1-3):* Baselinekarakteristika adskiller sig ikke nævneværdigt mellem studierne hvad angår MADRS-score, køn og antal tidligere behandlinger (se Tabel 2). Patienter i TRANSFORM-3 har en højere gennemsnitsalder end de øvrige TRANSFORM-studier, da det er studie i en ældrepopulation  $> 65$  år. Forskelle i baselinekarakteristika består derudover i varighed af den indeværende depressive



episode (ca. 200 uger i TRANSFORM-1 vs. ca. 115 uger i TRANSFORM-2 og ca. 216 uger i TRANSFORM-3).

*Langtidsstudierne (SUSTAIN 1 og 2):* Baselinekarakteristika adskiller sig ikke nævneværdigt mellem studierne, fraset SUSTAIN-1's MADRS-score, som ligger lidt højere end MADRAS-scoren i SUSTAIN-2 (ca. 38 se Tabel 2).

*Øvrige studier (SYNAPSE, ATU og SUSTAIN-3):* Baselinekarakteristika er sammenlignelige, fraset varighed af den indeværende depressive episode (ca. 60 uger vs. 182 uger; se Tabel 2). Derudover er antal tidligere behandlinger kun opgjort for SYNAPS.



**Tabel 2. Baselinekarakteristika for de indsendte studier**

	TRANSFORM-1 (n = 342) [17,25]	TRANSFORM-2 (n = 223) [18,25]	TRANSFORM-3 (n = 137) [19,25]	SUSTAIN-1 (n = 297) [20,25]	SUSTAIN-2 (n = 802) [21]	SYNAPSE (n = 67) [22]	ATU (n = 66)	SUSTAIN-3 (n = 1148)
MADRS-score ved baseline (mean) [range]	37,6 (5,51) [18-53]	37,1 (5,67) [21-52]	35,2 (6,16) [19-51]	37,9 (5,50) [4*-53]	31,4 (5,39)	34,1 (5,11)	Ikke oplyst	Ikke oplyst
Alder, år (mean (SD))	46,3 (11,9)	45,7 (11,89)	70,0 (4,52)	46,1 (11,10)	52,2 (13,69)	44,7 (10,04)	Ikke oplyst	Ikke oplyst
Kvinder, n (%)	241 (70,5)	138 (61,9)	85 (62,0)	193 (64,8)	502 (62,6)	38 (56,7)	Ikke oplyst	Ikke oplyst
Varighed af nuværende depressive episode, uger, mean (SD) [range]	202,9 (290,24) [6-2288]	114,6 (157,96) [ikke oplyst]	215,8 (341,71) [ikke oplyst]	132,2 (209,18) [9-1248]	Ikke oplyst	59,8 (63,5)	Ikke oplyst	Ikke oplyst
Antal tidligere behandlinger med antidepressiva, indeværende depressions episode, n (%)								
1	31 (9,1)	27 (12,1)	21 (15,3)	208 (70,0)	17 (2,1)	43 (64,2)	Ikke oplyst	Ikke oplyst
2	174 (51,2)	123 (55,2)	63 (46,0)		465 (58)	15 (22,4)	Ikke oplyst	Ikke oplyst
3	94 (27,6)	46 (20,6)	30 (21,9)		187 (23,3)	Ikke oplyst	Ikke oplyst	
4	34 (10,0)	20 (9,0)	16 (11,7)	87 (29,3)	133 (16,6)	9 (13,4)	Ikke oplyst	Ikke oplyst
5	6 (1,8)	4 (1,8)	5 (3,6)				Ikke oplyst	Ikke oplyst
6, 7, 8 eller 9	≤ 1 % i hver kategori	≤ 1 % i hver kategori	≤ 1 % i hver kategori				Ikke oplyst	Ikke oplyst

\*En enkelt patient havde et dramatisk fald efter screeningperioden og frafaldt efter induktionsfasen. Grå felter indikerer nye studier fra den oprindelige vurdering til revurderingen.



### *Kriterier for inklusion og eksklusion*

Fagudvalget anser inklusions- og eksklusionskriterierne for esketaminstudierne (TRANSFORM 1, 2, 3 og SUSTAIN 1, 2, 3) som begrænsende ift. at kunne overføre studieresultaterne til dansk klinisk praksis.

Fagudvalget finder eksklusionskriteriet om, at patienterne ikke må have udvalgte psykiske sygdomme og komorbiditeter problematisk for overførbareheden til dansk klinisk praksis, da en betragtelig andel af de danske patienter vil lide af andre psykiske sygdomme og nogle også vil lide af somatiske komorbiditeter som kardiovaskulær sygdom og ukontrolleret forhøjet blodtryk.

På baggrund heraf har fagudvalget i protokollen for revurderingen af esketamin ønsket data for komorbiditet for de patienter, som indgik i studierne. Data ville kunne anvendes til at vurdere heterogeniteten i en studiepopulation og om studiepopulationen er repræsentativ for patienter med behandlingsresistent depression i Danmark.

Ansøger oplyser, at der ikke findes data for andelen af de inkluderede patienter, der havde somatiske komorbiditeter.

Fagudvalget vurderer, at andelen af angstlidelser og PTSD i studierne er i overensstemmelse med, hvad der kan forventes i den danske population, men fremhæver, at de danske patienter har yderligere og betydelige psykiatriske komorbiditeter, som ikke er repræsenteret i studiepopulationerne i TRANSFORM- eller SUSTAIN-studierne, blandt andet som følge af nedenstående eksklusionskriterier:

- nuværende eller tidligere DSM-5 diagnose for psykotiske tilstande
- MDD med psykose
- bipolar sygdom og lignende
- nuværende *obsessive compulsive disorder* (OCD)
- intellektuel disability (DSM-5 diagnostiske koder: 317, 318.0-2, 315.8, 319)
- autisme
- borderline, antisocial, histrionisk eller narcissistisk personlighedsforstyrrelse
- positiv urinprøve for udvalgte narkotika, herunder cannabinoider.

Det er fagudvalgets vurdering, at flere psykiatriske komorbiditeter typisk medfører en mere behandlingsresistent depression, og at tilstedeværelsen af ovennævnte psykiatriske komorbiditeter optræder relativt hyppigt i populationen.

Fagudvalget finder herudover, at inklusionskriteriet om, at patienterne kun skal have afprøvet min. 2 OAD betyder, at nogle patienter har haft depression i en for kort periode og fortsat har en række alternativer tilgængelige, før de er behandlingsrefraktære i en dansk kontekst. Fagudvalget anerkender, at patienterne i studierne falder under den anvendte definition på behandlingsresistent depression, men fremhæver, at definitionen er af mere praktisk karakter. Fagudvalget vurderer, at antal tidligere behandlinger er meget begrænset og mener, at det er usandsynligt, at patienter, der alene har haft



utilstrækkelig effekt af to tidligere behandlinger med OAD, vil blive vurderet behandlingsresistente i en dansk klinisk kontekst. I en dansk kontekst ville man for eksempel forvente, at patienterne, udover skift i OAD mere end 2 gange, også skulle have prøvet kognitiv terapi, ECT og augmentation med litium eller antipsykotika, før de ville blive vurderet behandlingsrefraktære.

Fagudvalget bemærker desuden, at tidligere *non-response* til ECT er et eksklusionskriterie i TRANSFORM 1, 2, 3 og SUSTAIN-1-2. Dette kan være problematisk, fordi mange danske behandlingsrefraktære patienter vil have prøvet ECT tidligere uden effekt. Patienter med *non-response* på ECT kan være sværere at bringe til remission, idet deres sygdom kan antages at have en større grad af refraktæritet.

Samlet set vurderer fagudvalget, at studiepopulationerne, på baggrund af de valgte inklusions- og eksklusionskriterier, i begrænset omfang afspejler de patienter, der vurderes behandlingsrefraktære i Danmark.

In- og eksklusionskriterier for TRD-kohorten svarer nogenlunde overens med esketaminstudierne, hvilket betyder, at de samme forbehold gør sig gældende. I TRD-kohorten var det dog tilladt at have fået ECT tidligere.

SYNAPSE-studiet inkluderede en andel af patienter, som ikke falder under den anvendte definition af behandlingsrefraktæritet. I alt havde 64 % af de inkluderede patienter kun modtaget én tidligere behandling i perioden.

#### *Varighed af depression og tidligere behandlinger*

Varighed af indeværende depressive periode kan være kort (helt ned til 6 uger, se baselinekarakteristika i Tabel 2) i studierne, jf. inklusionskriterierne. Varigheden er opgjort som middelværdi (mean) med et meget bredt spænd (range), hvorfor det er svært at vurdere, om forskellen mellem studier har klinisk relevans. SYNAPSE-studiet har en kortere varighed af depression end de øvrige studier.

Fagudvalget vurderer, at danske patienter med behandlingsresistent depression har en sammenhængende depressiv episode på minimum et år, men ofte mere. Generelt finder fagudvalget, at jo længere sygdomsvarighed, des sværere er det at behandle depressionen.

#### *Samtidig behandling med oral antidepressiva*

I TRANSFORM-1, -2, -3 og SUSTAIN-1, -2 studierne opstartes nye OAD samtidig med opstart af esketamin. Fagudvalget finder, at igangsættelse af to nye behandlinger (uafhængigt af hvilken behandling) simultant, som gjort i disse studier, er problematisk, idet det bliver uklart, hvorvidt effekterne hos den enkelte patient – gavnlige eller negative – kan tilskrives esketamin, OAD eller en kombination af disse. Fagudvalget anerkender, at denne tilgang er valgt af etiske årsager, men bemærker i øvrigt, at en mere rationel fremgangsmåde til behandling af den aktuelle population med esketamin i dansk kontekst ofte ville være at fortsætte en behandling med antidepressiva, som evt. giver en partielt respons hos patienten og herefter behandle med esketamin i tillæg.



### *Blinding*

Esketamin har hos nogle patienter en dissociativ effekt, som opleves af patienter efter administration af lægemidlet. Dette er ikke muligt at efterligne hos patienter i komparatorgruppen, hvorfor blindingen ikke er optimal. En del patienter og personel har derfor i forbindelse med administration været klar over, om patienterne har fået administreret esketamin eller placebo. Dette forventes især at være tilfældet for placebogruppen i SUSTAIN-1, hvor patienterne tidligere vil have fået esketamin og dermed kender de umiddelbare virkninger af esketamin. Potentielle konsekvenser heraf inkluderer noceboeffekt, hvor negative forventninger til placebobehandling modvirker en effekt eller giver tilsyneladende bivirkninger. Det gælder for esketamingruppen, at patienter kan opleve placeboeffekt ved at kende til at få det aktive stof. Potentielle nocebo- og placeboeffekter og deres indvirkning på effektestimaterne kan ikke afklares yderligere.

## 5.2 Databehandling og analyse

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

Protokollen definerer to relevante måletidspunkter (min. 4 uger og min. 6 måneder) for at belyse hhv. den hurtigindtrædende effekt og den vedvarende effekt af esketamin. Begge måletidspunkter er vurderet lige vigtige og vægtes ens, jf. protokollen.

**Kortidseffekt (4 uger):** Den endelige ansøgning inkluderer tre randomiserede kliniske studier (TRANSFORM-1, -2 og -3), som kombineres i en metaanalyse til at belyse effektforskellen efter 4 uger i en direkte sammenligning mellem esketamin, + OAD og placebo, + OAD. Data fra TRANSFORM-1, -2, -3 indgik ligeledes i den oprindelige vurdering, og der er derfor ikke foretaget betydende ændringer i konklusioner og tekst for klinisk spørgsmål 1 i forhold til den oprindelige vurdering.

**Vedvarende effekt (6 måneder):** I ansøgningen er inkluderet tre studier (SUSTAIN-1, SUSTAIN-2 og TRD-kohorte), som ansøger mener kan anvendes til at belyse den vedvarende effekt af esketamin ved 16 uger (SUSTAIN-1) og ved 6 måneder (SUSTAIN-2 og TRD). Ansøger gennemgår data fra SUSTAIN-1 narrativt, mens SUSTAIN-2 og TRD-kohorten kombineres i en indirekte analyse. Data fra SUSTAIN-1 indgik også i Medicinrådets oprindelige vurdering og er ikke ændret væsentligt.

**Sikkerhedsdata:** Udover de ovennævnte studier inkluderer ansøger tre studier (SUSTAIN-3, SYNAPSE og ATU), som anvendes til at belyse bivirkninger og sikkerheden ved brug af esketamin. Data fra disse studier bliver ligeledes gennemgået narrativt i ansøgningen.

***Medicinrådet har foretaget følgende ændringer af ansøgers beregninger og resultatfremstilling:***

### *Håndtering af missing data ved 6 måneder*

Ansøger har på Medicinrådets opfordring udarbejdet beregninger for effektmålene, med nonresponder imputation analyses fremfor *Last Observation carried forward* (LOCF).



Hvis muligt rapporterer Medicinrådet beregninger baseret på "observed cases" og på "nonresponder imputation analyses".

#### *Model i metaanalyse for korttidseffekten*

For studierne TRANSFORM-1, -2, og -3 har fagudvalget, for samtlige effektmål, valgt at anvende en *random effects*-model i metaanalyserne i stedet for en *fixed effects*-model, som ansøger har anvendt i den endelige ansøgning. Baggrunden for dette er, at fagudvalget vurderer, at vilkåret for at anvende en *fixed effects*-model (homogenitet mellem studier og studiepopulationer) ikke er opfyldt: Studierne repræsenterer ikke samme aldersgrupper, og administrationen af esketamin er forskellig mellem studierne (dosisforskelle).

#### *Hændelsesrater for korttidseffekt*

Til beregning af de absolutte forskelle for sammenligning mellem esketamin og placebo efter 4 uger (TRANSFORM-1, -2, og -3) i klinisk spørgsmål 1 har fagudvalget valgt også at anvende de hændelsesrater for respons og remission, som er estimeret i protokollen, og som svarer til de rater, man ville forvente med komparator i en dansk kontekst. Ansøger har anvendt hændelsesrater fra studierne (komparatorarmen), men fagudvalget vurderer, at de er usædvanligt høje, hvilket tyder på en stor placeboeffekt eller effekt af komparatorregimet. Det kan blandt andet skyldes, at populationen er selekteret, som tidligere beskrevet, forventning om positiv effekt, en større grad af interaktion med sundhedspersonale, opstart af nyt antidepressiva samtidig med esketamin og ny administrationsform. Resultater med begge hændelsesrater præsenteres.

#### *Vedvarende effekt 6 måneder*

SUSTAIN-1: Langtidseffekterne af behandling måles, jf. protokollen ved 6 måneder. Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra SUSTAIN-1 ikke direkte kan anvendes til at belyse, om der er længerevarende effekt af behandling med esketamin vs. placebo ved 6 måneder. Dette skyldes, at der ikke findes data for en reel komparatorgruppe (alle studiedeltagere, der randomiseres til placebo + OAD, har tidligere i studiet været i stabil remission/respons på esketamin), herudover er vedligeholdelsesfasen af varierende længde. Resultaterne fra SUSTAIN-1 gennemgås dog narrativt, da de kan informere om den fortsatte effekt af esketamin for dem som initialt responderer på esketamin og evt. relaps efter ophør med esketamin behandling.

Langtidseffekterne i SUSTAIN-1 vurderes med følgende forbehold:

- Selektionen af patienter forud for randomisering i SUSTAIN-1.
- Det efterspurgte effektmål er vedvarende remission eller respons i SUSTAIN-1, hvilket ikke defineres på samme måde som relaps. Tiden fra remission/respons til relaps er ofte en periode, hvor patienten får det tiltagende værre, og denne periode bør ikke medregnes som vedvarende remission/respons.

#### SUSTAIN-2 vs. TRD-kohorten

Ansøger har inkluderet en indirekte sammenligning af remission og response til tiden 6 måneder, hvor de sammenligner data fra SUSTAIN-2 med data fra det observationelle



studie TRD. SUSTAIN-2 er et *open-label* single-arm studie, hvor patienter får esketamin + ny OAD. TRD-kohorten er en observationel kohorte, hvor patienterne opstarter ny behandling herunder OAD og følges i 6 måneder. Der er ikke betydende forskelle i baselinekarakteristik mellem de to populationer.

Fagudvalget vurderer, at analysen af SUSTAIN-2 vs. TRD ikke kan anvendes til at vurdere den vedvarende effekt af esketamin + OAD vs. placebo + OAD. Fagudvalget ønsker ikke at inkludere analysen SUSTAIN-2 vs. TRD i denne vurdering, fordi der er betydende forskelle i studiedesignet og i sammenligningen af et klinisk studie med en observationel kohorte. Fagudvalget mener ikke, at sammenligningen er valid af følgende årsager:

I esketamin studierne ses store placeboeffekter, som fagudvalget vurderer ikke udelukkende skyldes opstart med ny OAD. Placeboeffekterne vurderes også at kunne skyldes forventning om ny effektiv behandling og mere interaktion med sundhedspersonale. En sammenligning mellem esketamin fra SUSTAIN-2 og et observationelt studie vil derfor overestimere effekten af esketamin, idet det ikke er muligt at justere for effekten af placebo.

I den observationelle TRD-kohorte følges patienterne mindre tæt end i det kliniske studie SUSTAIN-2, hvor patienterne følges ugentligt. Dette kan have stor betydning for både adhærens og den observerede effekt i studierne, idet fagudvalget forventer, at en tættere opfølgning vil have en positiv gevinst hos denne patientgruppe.

Response og remission er kun opgjort ved baseline og ved 6 måneder for TRD-kohorten. Det er derfor ikke muligt at undersøge, om den kortvarige effekt ved 4 uger af OAD i TRD-kohorten er tilsvarende OAD + placeboarmen i esketaminstudierne. Dette ville være nødvendigt for at kunne kvalificere, om en eventuel langtidseffekt ville være sammenlignelig.

I TRD-kohorten er der mindre opfølgning, og patienter kan frit skifte behandling eller lægge behandling oveni, efter aftale med lægen, uden at det ellers påvirker deres deltagelse i studiet eller opfølgning negativt. I esketaminstudierne kan patienter også skifte væk fra esketamin, men det betyder, at de udgår af studiet og mister muligheden for at få den nye behandling, som måske havde givet dem en bedring af symptomer eller en forhåbning om dette. Fagudvalget vurderer, at incitamentet for at ændre behandling er forskelligt i de to studier. Dette kan påvirke effekten af esketamin, når den sammenlignes med effekten af OAD fra TRD-kohorten, fordi det i analyserne anses for non-response, hvis patienten har skiftet behandling eller fået lagt ny behandling oveni frem til de 6 måneder.

På baggrund af ovenstående forhold vurderer fagudvalget, at data fra SUSTAIN-2 alene kan anvendes til at informere om den fortsatte effekt af esketamin for de patienter, som i induktionsperioden og vedligeholdelsesfasen responderer på esketamin - uden brug af komparatorgruppe. Herudover kan SUSTAIN-2 informere om sikkerheden ved esketaminbehandling. Fagudvalget præsenterer og vurderer ikke data for TRD-kohorten yderligere i rapporten.





### 5.2.1 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen, som inkluderer TRANSFORM-1, -2 og 3. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (Bilag 2).

Effekt opgjort ved uge 4: Der er nedgraderet for risk og bias grundet mangelfuld blinding. Der er nedgraderet for indirekthed, fordi populationerne er selekterede.

Effekt opgjort ved 6 måneder: Der findes ikke analyser, som vurderes at være valide, og evidensens kvalitet er derfor meget lav

Samlet set er evidensens kvalitet meget lav.

### 5.2.2 Effektestimater og kategorier

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



**Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1**

Effekt mål	Vigtighed	Måleenhed (mindste klinisk relevante forskel)	Tidshorisont	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
				Forskel (95% CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95% CI)	Foreløbig værdi	
Remission	Kritisk	Andel der reducerer score til ≤ 11 point på MADRS (15 %-point), NNT=7	4 uger	7,0 %-point [1,4; 14,56], NNT=14	Ingen dokumenteret merværdi	1,50 [1,10; 2,04]	Merværdi af ukendt størrelse	Kan ikke kategoriseres
			6 mdr.	-	Kan ikke kategoriseres	-	Kan ikke kategoriseres	
Respons	Vigtig	Andel der reducerer MADRS score fra baseline med 50 % (20 %-point), NNT=5	4 uger	7,6 %-point [3,2; 12,6], NNT=13	Ingen dokumenteret merværdi	1,38 [1,16; 1,63]	Moderat merværdi	Kan ikke kategoriseres
			6 mdr.	-	Kan ikke kategoriseres	-	Kan ikke kategoriseres	
Livskvalitet	Vigtig	Gennemsnitlig ændring fra baseline på EQ-5D (index score) (0,07 point)	4 uger	0,06 point [0,01; 0,10]	Ingen dokumenteret merværdi	-	-	Kan ikke kategoriseres
			6 mdr.	-	Kan ikke kategoriseres	-	-	
Uønskede hændelser	Kritisk	Andel der oplever alvorlige uønskede hændelser (SAE'er) (5 %-point)	4 uger	0,4 %-point [-0,63; 4,29]	Kan ikke kategoriseres	1,40 [0,37; 5,29]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
			6 mdr.	Narrativ gennemgang	Kan ikke kategoriseres	Narrativ gennemgang	Kan ikke kategoriseres	
		Andel der ophører behandling (20 %-point)	4 uger	2,72 %-point [-0,051; 10,183]	Kan ikke kategoriseres	2,60 [0,97; 6,99]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
			6 mdr.	Narrativ gennemgang	Kan ikke kategoriseres	Narrativ gennemgang	Kan ikke kategoriseres	
<b>Konklusion:</b> Esketamin i kombination SSRI eller SNRI kan have en gavnlig effekt for en mindre andel af patienter. For nogle patienter kan effekten vare ved i ≥ 6 måneder. Samtidig har esketamin betydende bivirkninger, som gør, at Medicinrådet ikke finder det klinisk relevant at anvende esketamin efter svigt på blot to tidligere antidepressiva.								
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>			Kan ikke kategoriseres					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>			Meget lav					

CI = konfidensinterval, NNT= numbers needed to treat



### 5.2.3 Kortidseffekt (4 uger)

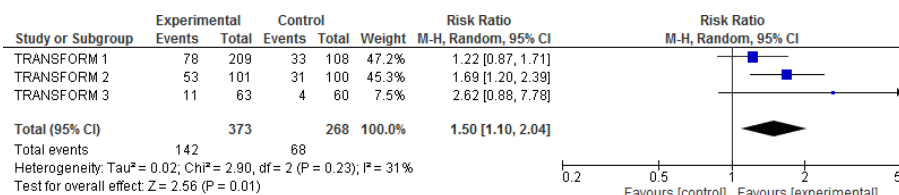
Afsnittets data og konklusioner er overordnet set uændrede i forhold til den oprindelige vurderingsrapport.

#### Remission (kritisk)

Effekt målet remission ønskes opgjort som andel, der reducerer scoren til  $\leq 11$  point på MADRS (mindste klinisk relevante forskel: 15 %-point). *Cut-off* for remission i studierne er en MADRAS score  $\leq 12$ . Fagudvalget vurderer, at denne forskel i *cut-off* ikke vil påvirke effektestimaterne væsentligt.

#### Måletidspunkt 4 uger, remission

Resultat fra metaanalysen efter 4 ugers behandling viser, at andelen af patienter, der opnår remission på tværs af de tre studier, er 38 % (142/373) hos patienter, der modtog esketaminbehandling, sammenlignet med 25 % (68/268) hos patienter, der modtog placebo og heraf en beregnet relativ forskel på RR 1,50 [1,10; 2,04] til fordel for esketamin (Figur 1).



Figur 1. Remission. Forest plot over relativ risiko (RevMan version 5.3) af TRANSFORM-1, -2, og -3 efter 4 ugers behandling med esketamin

Baseret på den *relative effektforskel* kategoriseres esketamin foreløbigt med merværdi af ukendt størrelse vedr. remission efter 4 ugers behandling.

Ansøger har indsendt data for ”*observed cases*” fremfor ITT-populationen. Det vil sige, at *missing* data ikke er imputeret, hvilket også er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning. Denne fremgangsmåde kan dog i nogle tilfælde føre til en uhensigtsmæssig favorisering af behandlingsarme med mest *missing* data; i dette tilfælde interventionsarmen. Hvad angår effekt målet remission vurderer fagudvalget, at det er relevant med en sensitivitetanalyse, hvor man antager, at patienter som af forskellige årsager er udgået af studiet, ikke er i fuld remission. I sensitivitetanalysen er der observeret tilsvarende resultat som i hovedanalysen (RR = 1,44 [1,05; 1,97]).

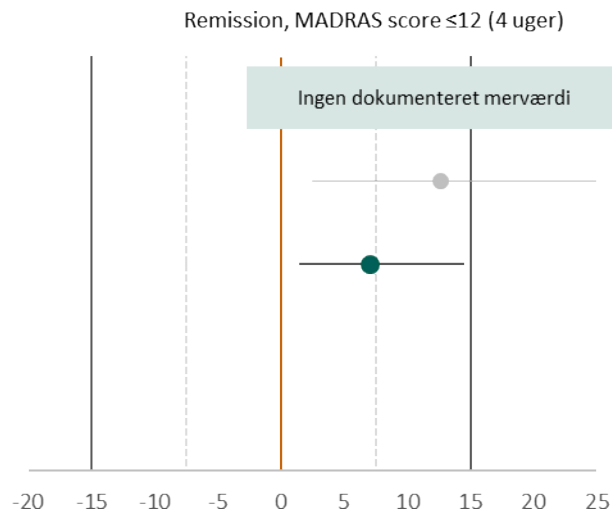
Remissionsraten for den danske population med behandlingsresistent depression for komparator er i protokollen sat til at være 14 %. Ved beregning via den relative forskel på RR 1,50 [1,10; 2,04] bliver den absolutte effektforskel 7,0 %-point [1,4; 14,56] (NNT=14).

Ansøger har anvendt en hændelsesrate baseret på remissionsraterne i TRANSFORM-studierne. Fagudvalget vurderer, at remissionsraterne er bemærkelsesværdig høje. Til sammenligning, hvis man anvender remissionsraten fra studierne på 25,4 %, er den absolutte effektforskel 12,7 %-point [2,5; 26,4] til fordel for esketamin.



Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den mindste klinisk relevante forskel. Samtidig inkluderer konfidensintervallet ikke effektstørrelser med en negativ værdi. Derfor er den foreløbige værdi af esketamin *ingen dokumenteret merværdi* vedr. remission ved 4 uger.

Den absolutte forskel er afbildet i Figur 2 nedenfor.



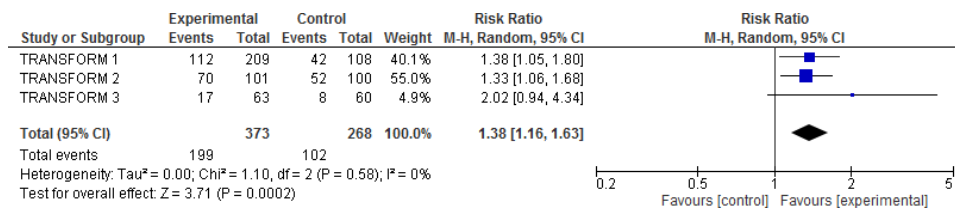
**Figur 2. Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for remission ved 4 uger. Det grønne estimat angiver effektforskellen baseret på hændelsesraten i protokollen, mens det grå estimat angiver effektforskellen baseret på hændelsesraten fra studierne. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

### Respons (vigtig)

Jævnfør protokollen ønskes effektmålet respons opgjort som andel, der reducerer MADRS scoren til  $\geq 50$  % fra baseline (mindste klinisk relevante forskel: 20 %-point).

### Måletidspunkt 4 uger, respons

Resultat fra metaanalysen efter 4 ugers behandling viser, at andelen af patienter, der opnår et respons på tværs af de tre studier, er 53 % (199/373) hos patienter, der modtog esketamin, sammenlignet med 38 % (102/268) hos patienter, der modtog placebo og heraf en beregnet relativ forskel på RR 1,38 [1,16; 1,63] til fordel for esketamin (Figur 3).



**Figur 3. Respons. Forest plot over relativ risiko (RevMan version 5.3) af TRANSFORM-1, -2, og -3 efter 4 ugers behandling med esketamin**

Baseret på den relative effektforskel kategoriseres esketamin foreløbigt med moderat merværdi vedr. respons efter 4 ugers behandling.

Ansøger har indsendt data for "observed cases" fremfor ITT-populationen. Det vil sige, at *missing* data ikke er imputeret, hvilket også er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning. Denne fremgangsmåde kan dog i nogle tilfælde føre til en u hensigtsmæssig favorisering af behandlingsarme med mest *missing* data; i dette tilfælde interventionsarmen. Hvad angår effektmålet respons, vurderer fagudvalget, at det er relevant med en sensitivitetsanalyse, hvor man antager, at patienter, som af forskellige årsager er udgået af studiet, ikke er i respons. I sensitivitetsanalysen er der observeret samme resultat som i hovedanalysen (RR = 1,36 [1,14; 1,62]).

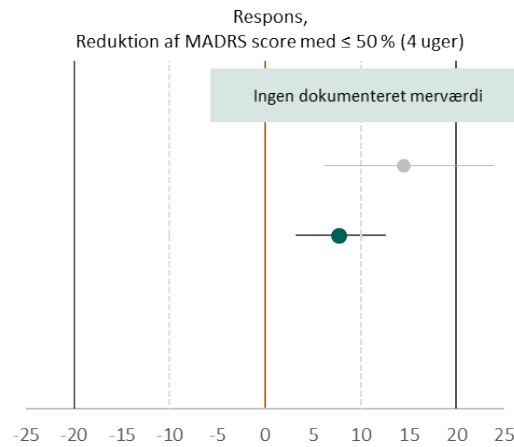
Responsraten for den danske population med behandlingsresistent depression for komparator er i protokollen sat til at være 20 %. Ved anvendelse af responsrate på 20 % er den absolutte effekt 7,6 %-point [3,2; 12,6].

Ansøger har anvendt en hændelsesrate baseret på responsraterne i studierne. Fagudvalget vurderer, at responsraterne er bemærkelsesværdig høje. Til sammenligning, hvis man anvender responsraten fra studierne på 38,1 %, er den absolutte effektforskel 14,5 %-point [6,1; 24,0] til fordel for esketamin.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel (7,6 %-point [3,2; 12,6]) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den mindste klinisk relevante forskel. Samtidig inkluderer konfidensintervallet ikke effektstørrelser med en negativ værdi. Derfor er den foreløbige værdi af esketamin ingen dokumenteret merværdi vedr. respons ved 4 uger.



Den absolutte forskel er afbildet i Figur 4 nedenfor.



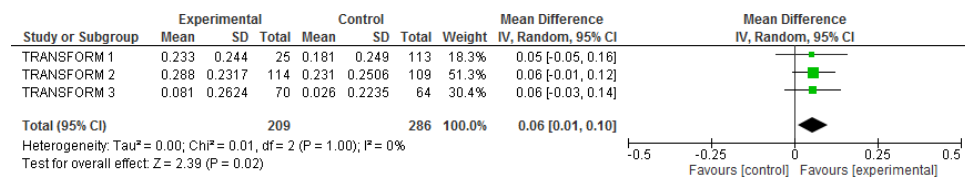
**Figur 4. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for respons ved 4 uger. Det grønne estimat angiver effektforskellen baseret på hændelsesraten i protokollen, mens det grå estimat angiver effektforskellen baseret på hændelsesraten fra studierne. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

#### Livskvalitet (vigtigt)

Jævnfør protokollen ønskes effektmålet *livskvalitet* opgjort som den gennemsnitlige ændring fra baseline på EQ-5D (mindste klinisk relevante forskel: 0,07 point).

#### Måletidspunkt 4 uger, livskvalitet

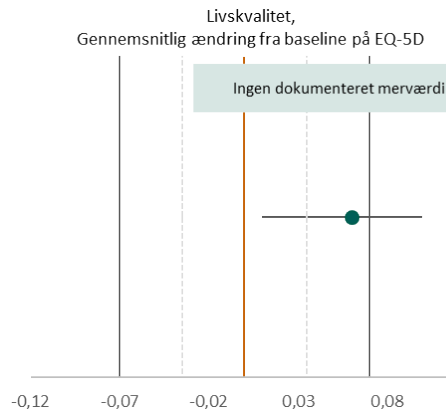
Der er leveret data fra de 3 TRANSFORM-studier. Hændelsesraten til beregning af den absolutte forskel er hentet fra studierne. Resultatet fra metaanalysen efter 4 ugers behandling viser, på tværs af de tre studier, en absolut forskel på 0,06 [0,01; 0,10] til fordel for esketaminbehandling, se Figur 5 nedenfor.



**Figur 5. Livskvalitet. Forest plot over absolutte forskelle (RevMan version 5.3) af TRANSFORM-1, -2, og -3 efter 4 ugers behandling med esketamin.**

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (Figur 6). Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den mindste klinisk relevante forskel. Samtidig inkluderer konfidensintervallet ikke effektstørrelser med en negativ værdi. Derfor er den foreløbige værdi af esketamin ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet ved 4 uger.

Den absolutte forskel er afbildet i Figur 6 nedenfor.



**Figur 6. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet (EQ-5D index score) ved 4 uger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

#### 5.2.4 Vedvarende effekt

Der findes ikke tilstrækkeligt kvantitativt data, som kan bruges til kategorisering af esketamin ved 6 måneder. Derfor kan værdien af esketamin ikke kategoriseres ved 6 måneder. Fagudvalget vurderer, at data fra SUSTAIN 1 og SUSTAIN 2 kan bruges til at informere om den vedvarende effekt af esketamin for de patienter, som initielt responderer på esketamin. Fagudvalget vurderer, at der ikke findes data, som kan fungere som en valid komparatorgruppe. Data fra SUSTAIN-1 og 2 gennemgås deskriptivt.

##### *Måletidspunkt 6 måneder, remission*

SUSTAIN-1: I SUSTAIN 1 er remission og respons opgjort som samlet ved 16 uger. Data gennemgås derfor samlet under effektmålet respons nedenfor.

SUSTAIN-2: Ansøger har indsendt data for patienter, som indtrådte direkte i SUSTAIN-2. Remission er opgjort ved MADRS  $\leq$  10.

Ansøger opgør data på flere måder, hvor der er forskel på håndteringen af missing data. I opgørelserne er det mellem 28-32 %, der opnår remission med esketamin + OAD efter 26 uger.

Ved den opgørelse, som Medicinrådet finder mest anvendelig, er der  $204/669 = 30\%$  som er i remission efter induktionsfasen på 4 uger. Efter 26 uger er der  $176/549 = 32\%$  patienter, som er i remission. Disse patienter kan både være de samme som opnåede remission ved 4 uger, men kan også være patienter, som opnåede respons ved 4 uger og efterfølgende opnår remission.

##### *Måletidspunkt 6 måneder, respons*

SUSTAIN-1: I SUSTAIN-1 er remission og respons opgjort som samlet ved 16 uger. Data gennemgås derfor samlet nedenfor.

SUSTAIN-2: Respons er opgjort som  $> 50\%$  reduktion i MADRS.



Ansøger opgør data på flere måder, hvor der er forskel på håndteringen af missing data.

I opgørelserne er det mellem 41,5-46,8 %, der opnår respons med esketamin + OAD efter 26 uger.

Ved den opgørelse, som Medicinrådet finder mest anvendelig, er der  $525/669 = 78 \%$ , som har opnået et respons efter induktionsfasen på 4 uger. Efter 26 uger er der  $259/549 = 46,6 \%$  af patienter, som fortsat har respons.

#### **Gennemgang af resultater fra SUSTAIN-1: Remission, respons og relaps ved 16 uger**

Gennemgangen af SUSTAIN-1 er uændret fra den oprindelige vurderingsrapport.

SUSTAIN-1 er et relapsstudie, som måler på tid til relaps ved fortsat behandling med esketamin + OAD eller skift til placebo + OAD efter 16 ugers behandling (4 ugers induktion og 12 ugers optimering). Der kan i dette studie ligeledes findes information omkring, hvor stor en andel af patienterne, som er i stabil remission (defineret som total MADRS  $\leq 12$  i 3 ud af 4 uger af optimeringsfasen) eller har stabilt respons (defineret som  $\geq 50 \%$  reduktion i total MADRS score fra baseline i de sidste to uger af optimeringsfasen) efter en 16 ugers introduktion- og optimeringsfase. Relaps i studierne defineres som total MADRS score  $\geq 22$  ved to konsekutive målinger, adskilt med 5-15 dage og/eller hospitalisering for forværring i depressive symptomer eller enhver anden klinisk relevant begivenhed, der indikerer relaps af depressiv sygdom såsom selvmordsforsøg eller fuldbyrdet selvmord eller hospitalisering som følge af selvmordsforebyggelse. Tidshorizonten for den enkelte patient er tid fra randomisering til det første relaps i vedligeholdelsesfasen (op til 92 uger). Herunder ses en kvalitativ gennemgang af resultaterne for SUSTAIN-1, der omfatter effektmålene remission og respons.

Overførte patienter til SUSTAIN-1 fra TRANSFORM-1:

- Esketamin-behandlede patienter:
  - 78/233 patienter var i remission efter 4 uger. 112/233 havde respons efter 4 uger (48 %).
  - Efter 16 uger er der 46 stabile remittere (20 %). Efter 16 uger var der 25 stabile respondere (11 %).
  - 112 overføres til SUSTAIN-1  $(46 + 25)/112 = \underline{63 \% \text{ bevarer et respons}}$ .
- Placebo:
  - 33/113 var i remission efter 4 uger. 42/113 havde respons efter 4 uger (37 %).
  - Efter 16 uger var der samlet 22/113 i stabil remission eller respons (19 %).
  - 38 overføres til SUSTAIN-1  $22/3 = \underline{58 \% \text{ bevarer et respons}}$ .

Overførte patienter til SUSTAIN-1 fra TRANSFORM 2:

- Esketamin-behandlede patienter:
  - 53/116 patienter var i remission efter 4 uger. 70/116 havde respons efter 4 uger (60 %).
  - Efter 16 uger er der 20 stabile remittere (17 %). Efter 16 uger var der 26 stabile respondere (22 %).
  - 70 overføres til SUSTAIN-1  $(20 + 26)/70 = \underline{66 \% \text{ bevarer et respons}}$ .
- Placebo:
  - 31/111 var i remission efter 4 uger. 52/111 havde respons efter 4 uger (47 %).





- Efter 16 uger var der samlet 33/111 i stabil remission eller respons (30 %).
- 48 overføres til SUSTAIN-1 33/48 = 69 % bevarer et respons.

SUSTAIN-1 direkte indtræden:

- Esketamin-behandlede patienter:
  - 273/437 havde respons efter 4 uger (62 %).
  - Efter 16 uger er der 110 stabile remittere (25 %). Efter 16 uger var der 73 stabile respondere (17 %).
  - 273 fortsætter i SUSTAIN-1 (110 + 73)/273 = 67 % bevarer et respons.

#### Optimeringsfase 4-16 uger

I alle 3 studier (TRANSFORM-1, -2 og SUSTAIN-1 direkte indtræden) var der hhv. 48 %, 60 % og 62 %, der fik et respons på esketamin ved 4 uger. Af patienter, som blev behandlet med esketamin, og som fik et respons ved 4 uger, var der fortsat et respons for 63-67 % af patienterne ved 16 uger.

Der var i TRANSFORM-1 og -2 færre patienter i placeboarmene (37 % og 47 %), der fik respons til tiden 4 uger i forhold til esketaminarmene (48 % og 60 %). Af patienter, som fik placebo, og som fik et respons ved 4 uger, var der fortsat en effekt for hhv. 58 % og 69 % af patienterne i TRANSFORM-1 og -2 ved 16 uger.

Dermed kan man se, at der fortsat er flere patienter, som har respons med esketaminbehandling end ved placebo ved 16 uger, og at der stadig er et respons for 63-67 % af patienterne ved uge 16. Samtidig kan det dog ses, at hvis man har opnået en effekt ved 4 ugers placebobehandling, er der fortsat respons for en tilsvarende andel ved 16 uger (58-69 %). Ved sammenligning af esketamin overfor placebo fra 4 til 16 uger ses altså en vedvarende effekt, som er i omtrentlig samme relative størrelsesorden, som observeres ved 4 uger. Dette tyder på, at der ikke er nogen mereeffekt af esketamin overfor placebo fra 4 til 16 uger.

#### Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen randomiseres patienter i stabil remission eller stabilt respons til at fortsætte esketamin eller overgå til placebo, og det primære endemål er tid til relaps. Både for patienter i stabil remission eller i stabilt respons ses flere tilfælde af relaps hos patienter, som stopper esketaminbehandling. For patienter i behandling med esketamin, der opnåede stabil remission, ses, at 16 patienter (25,8 %) oplevede relaps, hvor 34 patienter (57,6 %) af de patienter der blev randomiseret til placebo + OAD efter esketamin oplevede et relaps (HR: 0,49; 95 % CI: 0,29;0,84). For patienter i behandling med esketamin der opnåede stabilt respons ses, at 24 patienter (26,7 %) oplevede relaps, hvor 39 patienter (45,3 %) af de patienter, der blev randomiseret til placebo + OAD efter esketamin, oplevede et relaps (HR: 0,30; 95 % CI: 0,16; 0,55).

Den vedvarende effekt af esketamin kunne ifølge fagudvalget bedre have været belyst, hvis ansøger havde fortsat TRANSFORM-studierne i længere tid og med opfølgning efter endt behandling. Sådanne studier ville også have kunne belyse omfanget af alvorlige uønskede hændelser efter længerevarende brug af esketamin, misbrugspotentialet og eventuelle forventelige udfordringer med seponering i relation til en ægte placebo-gruppe. Fagudvalget mener, at observationelle data for effekter af esketamin



uden en placebokontrol kan være særligt skævvridende, da de høje hændelsesrater i kontrolgrupperne fra TRANSFORM-1, -2 og -3 og SUSTAIN-1 indikerer placebo- og noceboeffekter af behandling.

#### **Vurdering af vedvarende effekt ved uge 16 (SUSTAIN-1)**

Fagudvalget vurderer, at data ved 16 uger støtter konklusionen for data ved 4 uger. Data viser, at der hos patienter, der opnår respons med esketamin ved 4 uger, er et vedvarende respons ved uge 16 for ca. 2/3 af patienterne. Denne andel er tilsvarende den andel, der har vedvarende respons fra uge 4-16 i placeboarmen. Der ses altså ikke en yderligere mereeffekt af esketamin fra uge 4-16 hos patienter, som har oplevet remission eller respons i studierne induktionsfase (op til uge 4) og heller ikke et øget tilbagefald. Data kan ikke opdeles i stabil remission og stabilt respons, da disse data ikke er opgjort separat for placeboarmen. Fagudvalget vurderer, at relapsraten er relativ høj i esketamingruppen og mener ikke, at behandlingen bør seponeres efter 16 uger hos patienter, der har opnået stabilt respons eller stabil remission med esketaminbehandling, idet der vil være større risiko for at få et tilbagefald. Fagudvalget kan på foreliggende datagrundlag ikke vurdere, hvornår behandling med esketamin kan forsøges seponeret.

#### **Samlet vurdering af effektmålet remission**

Fagudvalget vurderer, at esketamin aggregeret **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder vedr. remission, da den længerevarende effekt ikke er tilstrækkeligt belyst, samt at populationerne adskiller sig i en grad, der medfører usikkerhed om, hvorvidt de rapporterede estimater kan overføres til danske patienter.

Fagudvalget vurderer, at den absolutte forskel i remissionsraterne ved 4 uger har værdi for patienter med behandlingsresistent depression, selvom effekten er mindre end den mindste klinisk relevanteforskel på 15 %-point. Fagudvalget lægger især vægt på, at remission er svært at opnå hos patienter med behandlingsresistent depression, der lever med en alvorlig, livsforringende kronisk sygdom uden mange behandlingsmuligheder.

Data på den længerevarende effekt er sparsom, da der ikke findes tilstrækkelig komparativt data. Data fra esketaminstudier viser, at hos andelen af de patienter, som opnår remission ved 4 uger, er effekten vedvarende i op til 6 måneder. Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at omkring 30 % opnår remission i op til 6 måneder. Der mangler dog sammenligning med en repræsentativ komparatorgruppe, som også tager højde for effekten af komparator inkl. placeboeffekten.

#### **Samlet vurdering af effektmålet respons**

Fagudvalget vurderer, at esketamin aggregeret **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder vedr. respons, idet den længerevarende effekt ikke er tilstrækkeligt belyst, samt at populationerne adskiller sig i en grad, der medfører usikkerhed om, hvorvidt de rapporterede estimater kan overføres til danske patienter.

Fagudvalget vurderer, at den absolutte forskel på 7,6 %-point svarende til NNT på 13 i responsraterne ved 4 uger ikke er klinisk relevant. Fagudvalget lægger i den vurdering især vægt på, at behandlingsrespons sjældnere er et udtryk for en blivende effekt hos patienter med behandlingsresistent depression.



Data på den længerevarende effekt er sparsom, da der ikke findes tilstrækkelig komparativt data. Data fra esketaminstudierne viser, at hos en andel af patienterne, som opnår respons, er effekten vedvarende i op til 6 måneder. Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at omkring 45 % opnår respons i op til 6 måneder. Der mangler dog sammenligning med en repræsentativ komparatorgruppe, som også tager højde for effekten af komparator inkl. placeboeffekten.

#### *Måletidspunkt 6 måneder, livskvalitet*

Der findes ikke tilstrækkeligt kvantitativt data, som kan bruges til kategorisering af esketamin ved 6 måneder. Derfor kan værdien af esketamin ikke kategoriseres ved 6 måneder. Data fra SUSTAIN-1 anvendes ikke, da livskvalitet i SUSTAIN-1 er målt som ændring fra baseline i vedligeholdelsesfasen til det tidspunkt, hvor den enkelte patient afslutter studiet. Tidsperioden fra baseline til afslutning kan være forskellig fra patient til patient og kan være defineret af tilbagefald, studieafslutning eller ophør af andre årsager. Fagudvalget vurderer derfor (som EMA), at dette livskvalitetsdata ikke bør indgå i vurderingen, da det usikkert, og at der er risiko for introduktion af bias ved at have forskellige måletidspunkter, hvoraf nogle er influeret af sygdomstilbagefald. Herudover er livskvalitets data ikke tilgængelig fra SUSTAIN-3. Det vil derfor kun være data fra SUSTAIN-2, som gennemgås narrativt i det følgende.

SUSTAIN-2, som kun inkluderede esketamin-behandlede patienter, viser en gennemsnitlig stigning i livskvaliteten fra baseline til afslutningen af induktionsfase efter 4 uger på 0,190 point på EQ-5D-5L (SD: 0,21; n = 745). Der ses herefter ingen ændring fra baseline ved start af optimerings- og vedligeholdelsesfasen på 48 uger til slutningen af denne fase på -0,009 (SD: 0,14; n=603).

#### **Samlet vurdering af effektmålet livskvalitet**

Fagudvalget vurderer, at esketamin aggregeret **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder vedr. livskvalitet, idet den længerevarende effekt ikke er tilstrækkeligt belyst i sammenhæng med relevant komparator. Ved 4 uger har esketamin ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet sammenlignet med komparator.

### **5.2.5 Gennemgang af bivirkning og sikkerhedsdata**

Sikkerhedsprofilen er gennemgået på ny, og data fra 4 uger er uændret fra sidste vurdering.

#### **Uønskede hændelser (kritisk)**

Data fra 4 uger er uændret fra den oprindelige vurderingsrapport.

Som beskrevet i protokollen er effektmålet uønsket hændelser kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi de har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet. Det vurderes dog, at der må accepteres et vist niveau af behandlingsophør, hvis den andel af patienter, som forbliver i behandling, oplever en relevant bedring.



Effekt målet ønskes belyst på 3 måder:

1. Andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser (SAE) (mindste klinisk relevante forskel: 5 %-point)
2. Andel, der ophører behandling (mindste klinisk relevante forskel: 20 %-point) inkl. information om specifikke årsager hertil
3. En kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og død uanset årsag.

Gennemgangen tager udgangspunkt i publicerede studier, produktresumé og EPAR med henblik på at vurdere, om der er forskel mellem grupperne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af uønskede hændelser og død uanset årsag. Data-on-file fra ATU-kohorten og SUSTAIN-3 vil også blive anvendt i den kvalitative gennemgang af sikkerheden og bivirkninger ved brug af esketamin.

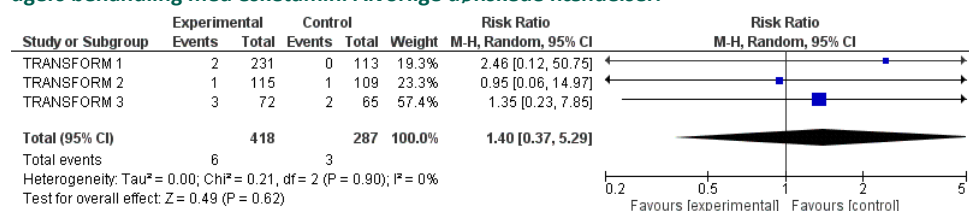
#### Måletidspunkt 4 uger, alvorlige uønskede hændelser

Det samlede resultat fra metaanalysen efter 4 ugers behandling viser, at andelen af patienter med alvorlige uønskede hændelser (SAE) er 1,4 % (6/418) hos patienter, der modtog esketamin + OAD sammenlignet med 1,0 % (3/287) hos patienter, der modtog placebo + OAD og heraf er beregnet en relativ forskel på 1,40 [0,37; 5,29], se Figur 7.

Baseret på den relative effektforskel, som også fremgår af Tabel 3, kan esketamin foreløbigt ikke kategoriseres vedr. alvorlige uønskede hændelser.

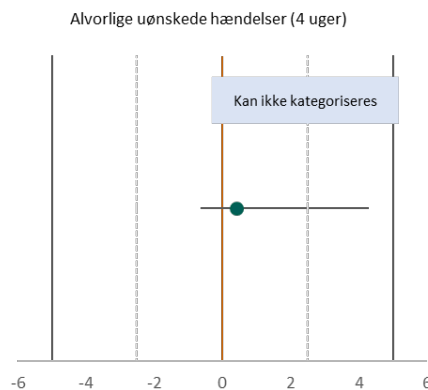
Der er ikke påvist en klinisk relevant forskel mellem esketamin og placebo for effekt målet uønskede hændelser, da få hændelser bevirker, at konfidensintervallet er bredt og indeholder værdier, som kan føre til forskellige konklusioner, hvorfor den kliniske værdi på den relative skala ikke kan kategoriseres.

**Figur 7. Forest plot over relativ risiko (RevMan version 5.3) af TRANSFORM-1, -2, og -3 efter 4 ugers behandling med esketamin. Alvorlige uønskede hændelser.**



Med en samlet hændelsesrate i placebogruppen på 1,0 % beregnes den absolutte forskel til 0,4 %-point [-0,63; 4,29] flere SAE's i esketamin-gruppen. Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0. Derfor kan den foreløbige værdi af esketamin vedr. andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet på Figur 8 nedenfor.



**Figur 8. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for alvorlige uønskede hændelser ved 4 uger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier, svarende til halvdelen af den mindste klinisk relevante forskel.**

Fagudvalget vurderer ud fra ovenstående beregninger og de meget små hændelsesrater, at der ikke er betydende klinisk forskel mellem esketamin og placebo for andel af patienter, der oplever en SAE indenfor 4-ugers behandling.

#### *Måletidspunkt 6 måneder, alvorlige uønskede hændelser*

Der findes ikke tilstrækkeligt kvantitativt data, som kan bruges til kategorisering af esketamin på effektmålet alvorlige uønskede hændelser ved 6 måneder. Derfor kan værdien af esketamin ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder ved 6 måneder. Fagudvalget lægger vægt på den kvalitative gennemgang for vurdering af hændelser og bivirkninger.

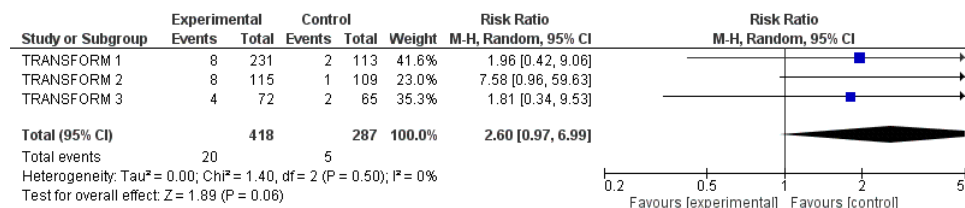
#### *Måletidspunkt 4 uger, behandlingsophør grundet uønskede hændelser*

Det samlede resultat fra metaanalysen efter 4 ugers behandling viser, at andelen af patienter med behandlingsophør er 4,8 % (20/418) hos patienter, der modtog esketamin + OAD sammenlignet med 1,7 % (5/287) hos patienter, der modtog placebo + OAD og heraf en beregnet relativ forskel på 2,60 [0,97; 6,99], se Figur 9.

Baseret på den relative effektforskel, som også fremgår af Tabel 3, kan esketamin foreløbigt ikke kategoriseres vedr. behandlingsophør. Der er ikke påvist en forskel mellem esketamin og placebo. Pga. få hændelser er konfidensintervallet bredt og indeholder værdier, som kan føre til forskellige konklusioner, hvorfor den kliniske værdi på den relative skala ikke kan kategoriseres.

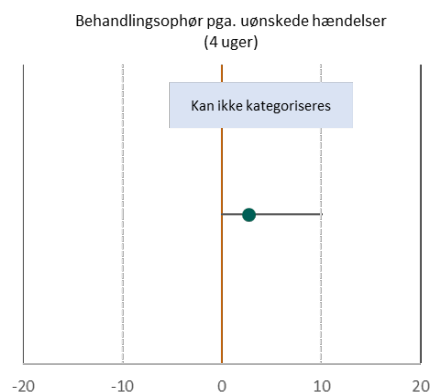


**Figur 9. Forest plot over relativ risiko (RevMan version 5.3) af TRANSFORM-1, -2, og -3 efter 4 ugers behandling med esketamin. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser.**



Med en samlet hændelsesrate i placebogruppen på 1,7 % beregnes den absolutte forskel til 2,72 %-point [- 0,051; 10,183]. Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af esketamin vedr. behandlingsophør ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i Figur 10 nedenfor.



**Figur 10. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingsophør grundet uønskede hændelser ved 4 uger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af den mindste klinisk relevante forskel.**

Fagudvalget vurderer ud fra ovenstående beregninger, at der indenfor 4 ugers behandling formentlig er flere patienter, som ophører behandling med esketamin i forhold til placebo. Forskellen er dog i en størrelsesorden, der ikke er klinisk relevant.

#### *Måletidspunkt 6 måneder, behandlingsophør grundet uønskede hændelser*

Der findes ikke tilstrækkeligt kvantitativt data, som kan bruges til kategorisering af esketamin ved 6 måneder. Derfor kan værdien af esketamin ikke kategoriseres ved 6 måneder. Fagudvalget lægger vægt på den kvalitative gennemgang for vurdering af hændelser og bivirkninger.



## Kvalitativ gennemgang af alvorlige uønskede hændelser, behandlingsophør, død uanset årsag og bivirkninger, alle måletidspunkter

Fagudvalget har i forbindelse med denne revurdering genbesøgt den kvalitative gennemgang af sikkerheden ved esketamin.

### *Alvorlige uønskede hændelser (SAE)*

Ansøger opgør *serious treatment emergent adverse events* (TEAE's) som SAE. Der er i de inkluderede studier registreret følgende SAE udover død (død uanset årsag gennemgås i det følgende).

I TRANSFORM-1 oplevede 2 af de 231 studiedeltagere (0,87 %) i esketaminbehandling én eller flere SAE. Én studiedeltager i esketamin-gruppen oplevede forværring i depression, og én deltager oplevede hovedpine. Begge SAE blev vurderet til muligvis at være relateret til esketaminbehandlingen.

I TRANSFORM-2 oplevede ingen i esketaminbehandling en SAE (udover ét dødsfald som beskrives i det følgende). I placebogruppen oplevede 1 af 109 studiedeltagere (0,9 %) én eller flere SAE. Denne SAE blev vurderet til ikke til at være relateret til placebo-behandlingen.

I TRANSFORM-3 oplevede 3 af de 72 studiedeltagere (4,2 %) i esketaminbehandling én eller flere SAE. Én studiedeltager oplevede angst, én oplevede forhøjet blodtryk og én pådrog sig en hoftefraktur. De to første SAE blev vurderet til muligvis at være relateret til esketaminbehandlingen. I placebogruppen oplevede 2 af de 65 studiedeltagere én eller flere SAE (3,1 %). Én studiedeltager oplevede gangforstyrrelse og én oplevede svimmelhed. Gangforstyrrelsen blev vurderet til muligvis at være relateret til OAD-behandlingen.

I SUSTAIN-1 oplevede 13 af de 437 studiedeltagere (3 %) i introduktionsfasen, 11 af de 455 studiedeltagere i optimeringsfasen (2,4 %) og 4 af de 152 studiedeltagere i vedligeholdelsesfasen (2,6 %) én eller flere SAE i esketamin-gruppen. 6 af dem som opstod i introduktionsfasen blev vurderet til muligvis at være relateret til esketaminbehandlingen (ubalance i det autonome nervesystem, disorientering, hypotermi, lacunar slagtilfælde, sedering, *simple partial seizures* og selvmordstanker). Én af de 145 studiedeltagere (0,7 %) i placebogruppen oplevede én eller flere SAE i vedligeholdelsesfasen.

I SUSTAIN-2 oplevede 55 af de 802 studiedeltagere (6,9 %) i esketaminbehandling én eller flere SAE. De typiske SAE var: depression (n = 8), selvmordstanker (n = 6), selvmordsforsøg (n = 6), angst (n = 2) og gastroenteritis (n = 2). 4 af disse (0,5 %) blev vurderet til muligvis at være relateret til esketaminbehandlingen. Disse var delirium, angst + vrangforestillinger, selvmordstanker og selvmordsforsøg.

[Redacted text block]



#### *Behandlingsophør grundet uønskede hændelser*

Behandlingsophør som følge af TEAE'er ses hyppigere i esketamingruppen vs. placebogruppen i TRANSFORM-1, -2 og -3 (4,6 % vs. 1,4 % i TRANSFORM-1 og -2; 5,6 % vs. 3,1 % i TRANSFORM-3). Behandlingsophør som følge af TEAE'er i SUSTAIN-1 var som følger: Induktionsfasen: 22/437 (5 %) patienter i esketamingruppen (direkte indtrådte patienter); optimeringsfasen: 5/455 (1,1 %) patienter i esketamingruppen (direkte indtrådte + overførte patienter); vedligeholdelsesfasen: 4/152 (2,6 %) patienter i esketamingruppen vs. 3/145 (2,1 %) patienter som blev randomiseret til placebo (direkte indtrådte patienter + overførte patienter). Ifølge SUSTAIN-2 er den overordnede rate for behandlingsophør efter op til et års behandling med esketamin 9,5 %

I SYNAPSE-studiet ophører 5 % af esketaminbehandlede patienter, grundet AEs i den dobbeltblindet fase, mens 2 % ophører grundet AEs i open-label fasen

De typiske TEAE'er, der ligger til grund for behandlingsopgør, er, på tværs af fase 3-studierne og nævnt i rækkefølge af hyppighed: angst, depression, forhøjet blodtryk, svimmelhed, *suicidal ideation*, dissociation og kvalme.

#### *Død uanset årsag*

I alt 4 dødsfald er registreret på tværs af de afsluttede fase-2 og fase-3 studier, hvori 1708 studiedeltagere blev behandlet med esketamin (0,2 %). Ingen dødsfald er registreret for placebogruppen, hvori der indgik 486 studiedeltagere [25]. Det bør bemærkes, at observationstiden for patienter, der behandles med placebo, er markant kortere, end for patienter der behandles med esketamin, hvorfor disse resultater ikke bør sammenlignes én til én. Herudover er der rapporteret i det igangværende SUSTAIN-3 fase 3-studie (n = 1093).

I fase 2-studiet SYNAPS blev der rapporteret ét dødsfald. Her døde en 41-årig mand af selvmord 45 dage inde i studiet og 20 dage efter sidste dosisadministration af esketamin. Dette dødsfald blev ikke vurderet til at være relateret til esketaminbehandlingen. I fase 3-studiet TRANSFORM-2 blev ét dødsfald rapporteret i esketamin-gruppen. Her døde en 41-årig mand som følge af en færdselsulykke ca. 28 timer efter sidste dosisadministration af esketamin (84 mg, dag 16). Ingen tidligere selvmordtanker eller -forsøg var registreret for patienten, som herudover heller ikke havde oplevet uønskede hændelser forud for færdselsulykken. Dette dødsfald blev ikke vurderet til at være relateret til esketaminbehandlingen.

I fase 3-studiet SUSTAIN-2 blev to dødsfald rapporteret. Her døde én 60-årig mand med akut respiratorisk svigt og akut hjertesvigt 113 dage inde i studiet. Herudover døde én





55-årig kvinde af selvmord 188 dage inde i studiet og 12 dage efter sidste dosisadministration af esketamin. Disse dødsfald blev vurderet til muligvis at være relateret til esketaminbehandlingen.

[REDACTED]

#### *Bivirkninger*

De hyppigst forekommende *Adverse Drug Reactions* (bivirkninger) i fase 3-studierne inkluderer svimmelhed, dissociation, kvalme, hovedpine, somnolens, smagsforstyrrelser, vertigo, hypæstesi, opkastning og forhøjet blodtryk [13,20–22]. EPAR angiver, at hovedparten af de uønskede hændelser er milde til moderate, og at de fleste *severe TEAEs* ophører inden for et døgn (88,9 % i esketamin-grupperne og 83,3 % i placebogrunderne sammenlagt for TRANSFORM-1 og -2). Bivirkninger til behandling med esketamin knytter sig primært til symptomer relateret til nervesystemet (64,1 %), psykiatriske symptomer (46,1 %) og mave-tarm-symptomer (32,2 %) [25].

#### **Beskrivelse af udvalgte hændelser**

##### *Selvmodstanker*

Selvmodstanker er målt med C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*). I TRANSFORM-studierne er *suicidal ideation* ved baseline rapporteret hos 17,1 % til 25,3 % i esketamingruppen og 16,9 % til 27,0 % i placebogruppen. I alle fase 3-studierne er der ikke en nævneværdig forskel mellem grupperne i forhold til raten af mindst et tilfælde af *suicidal ideation* for patienter, der **ikke har *suicidal ideation* ved baseline** (nul point i C-SSRS). I SUSTAIN-1 observeres højere C-SSRS score hos nogle patienter uden dog at nå skæregrensen for *suicidal ideation*: Induktionsfasen: 42/362 (11,6 %) patienter med højere score (direkte indtrådte patienter); optimeringsfasen: 22/386 (5,7 %) patienter med højere score (direkte indtrådte + overførte patienter); vedligeholdelsesfasen: 3/125 (2,4 %) vs. 6/133 (4,5 %) patienter med højere score i hhv. esketamin-gruppen og patienter, der randomiseres til placebo (direkte indtrådte + overførte patienter). For patienter på tværs af fase 3-studierne, der **ikke har *suicidal ideation* ved baseline**, men oplever forværring, er der ingen nævneværdig forskel mellem grupperne.

For patienter på tværs af fase 3-studierne, der **har en positiv score for *suicidal ideation* ved baseline**, udviser fem patienter (alle i esketamingruppen) selvmordsrelateret adfærd i esketamingruppen. I alt er 10 patienter i fase 3-studierne registeret med selvmordsrelateret adfærd i esketamingruppen (bestemt ved en score på 6-10 point, C-SSRS) – alle med en livslang historik for samme. I SUSTAIN-2 rapporteres, at *suicidal ideation* optræder hos 5,2 % af patienterne. Alvorlige *suicidal ideation* udgør under 1 % i alle fase 2- og 3-studierne [REDACTED]



### *Dissociative symptomer*

På tværs af alle fase 2- og fase 3-studier er dissociative symptomer den hyppigst forekommende psykologiske bivirkning ved behandling med esketamin og optræder hos 12,5 - 27,6 % af studiedeltagerne [REDACTED]

Symptomerne er generelt af forbigående og milde til moderate af karakter. Dissociative symptomer ses i meget begrænset omfang i placebogruppen (0 - 3,6 %). Herudover observeres højere andel af dissociative symptomer ved behandling med esketamin 84 mg (23,8 %) vs. 56 mg (17,4 %) undersøgt i TRANSFORM 1, hvor der var fixed dosering. I TRANSFORM-1, -2,-3 og SUSTAIN-1,-2 blev 95 % af tilfældene rapporteret på dagen for administrationen, og de forsvandt i de fleste tilfælde igen samme dag. I SUSTAIN -3 sås et lignende mønster, hvor 90 % af tilfældene forsvandt samme dag, og de varede i gennemsnit 0,9 timer.

Det almindelige forløb er en stigning i totalscoren målt med *Clinician Administred Dissociative States* (CADSS, range: 0-92 point, 0-4 = normalt niveau), der peaker efter 40 min. og typisk falder til baselineniveau indenfor 1,5 time. Den maksimale middelværdi på tværs af fase 2- og fase 3-studier overstiger ikke 10 point på CADSS, og i både TRANSFORM-studierne og SUSTAIN-1 og -2 observeres et gradvist fald over gentagen administration af esketamin.

*Severe* dissociative symptomer beskrives hos færre end 4 % af patienterne på tværs af studierne. I SUSTAIN-2 og -3 udgør dissociative symptomer hhv. 1,9 % og 2,2 % af alle *severe* TEAE'er og er dermed den hyppigst forekommende *severe* TEAE i SUSTAIN-2 og den anden hyppigste i SUSTAIN-3 [25]. En post-hoc analyse udført på TRANSFORM-1 og -2 viser en korrelation mellem incidensen af dissociative symptomer ved uge 1 og uge 2 – 4, dvs. de patienter, der ikke oplevede dissociation ved uge 1, havde under 10 % risiko for at opleve dissociative symptomer ved de efterfølgende esketaminbehandling. Omvendt havde de, der oplevede dissociative symptomer i uge 1 mellem 71,4 - 94,0 % risiko for at opleve dissociation ved uge 4.

### *Psykose-lignende symptomer*

Ingen psykose blev observeret på tværs af de afsluttede fase 2- og fase 3-studier, og generelt forsvandt de psykoselignende symptomer, der blev registreret med *Brief Psychiatric rating Scale* (BPRS, range: 0-24 point) indenfor 1,5 time efter administration. Andelen af patienter med en totalscore  $\geq 3$  point på BPRS var væsentlig større i esketamingruppen sammenlignet med placebo i fase 3-studierne (op til 28,1 % vs. 1,8 % i placebogruppen i TRANSFORM-2). Det er ikke tydeligt, hvilken klinisk betydning dette har (EPAR) [REDACTED]

### *Angst*

Ifølge EPAR optræder angst TEAE's i højere grad i esketamingruppen, sammenlignet med placebogruppen hos voksne (esketamin overfor placebo; 9,0 % vs. 5,4 % i TRANSFORM-1 og -2, og 7,9 % vs. 3,4 % i vedligeholdelsesfasen af SUSTAIN-1). Det modsatte var tilfældet hos de ældre (esketamin overfor placebo; 4,2 % vs. 7,7 % i TRANSFORM-3).



Vurderet ud fra det ukontrollerede sikkerhedsstudie SUSTAIN-2 ses der umiddelbart ikke en ændring i tilfælde af angst over tid. Studiet rapporterer angst hos 9,0 % i esketamin-gruppen. Angstanfaldene var primært milde til moderate i sværhedsgrad og selvbegrænsende. *Severe* TEAE's som følge af angst i esketamin-gruppen blev rapporteret blandt 0,3 [redacted] af studiedeltagerne på tværs af studierne. Ifølge EPAR er angst en bivirkning (*adverse drug reaction*) af esketamin. Svær og ekstreme angsttilfælde, der resulterer i panikanfald, eller der leder til ophør af behandling, er fåtallige. Under 4 % af angsttilfældene i esketamingruppen blev behandlet med medicin.

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

#### *Tilfælde af mani*

Tre tilfælde af mani er registreret på tværs af de afsluttede fase 2- og fase 3-studier. Det ene blev registreret efter første dosis af esketamin + OAD (duloxetin) og varede 7 dage og blev vurderet til muligvis at være relateret til esketaminbehandling. Det andet fandt sted på dag 38 og varede til dag 65 og blev ikke vurderet til at være relateret til esketaminbehandling. Det tredje tilfælde blev karakteriseret som eufori og fandt sted i løbet af en follow-up fase ved fire separate hændelser (dag 1, 4, 18 og 25) [redacted]

[redacted]

[redacted] Det er uklart, hvordan patienter med en udiagnosticeret maniodepressiv tilstand vil reagere på esketaminbehandling.

#### *Forhøjet blodtryk*

Forhøjet blodtryk beskrives i studierne som en forbigående (primært asymptomatisk) stigning i systolisk og diastolisk blodtryk, der forekommer umiddelbart efter administration af esketamin. Den maksimale gennemsnitlige ændring i blodtryk nås typisk indenfor 40 minutter efter administration og falder til udgangspunktet indenfor 1,5 time.

På tværs af fase 3-studierne er observeret abnorme stigninger i blodtryk, defineret som systolisk blodtryk  $\geq 180$  mm Hg og/eller diastolisk blodtryk  $\geq 110$  mm Hg (tilsvarende akut hypertension) hos op til 5 % i esketamingruppen (vs. 0,9 % i placebo-gruppen i TRANSFORM-1/2) med undtagelse af ældrepopulationen i TRANSFORM-3, hvor 11,1 % i esketamingruppen (vs. 6,2 % i placebo-gruppen) oplevede forbigående forhøjet blodtryk. På tværs af fase 2 og 3-studierne ses få severe/serious TEAEs relateret til blodtrykstigninger eller hurtig puls (takykardi), og generelt ledte disse symptomer ikke til behandlingsophør (< 2 %).

Mellem 90 % - 100 % af de forhøjede blodtryk optræder på administrationsdagen. Op mod 7 % af disse normaliseres ikke spontant samme dag. Ifølge en subgruppeanalyse optræder kardiovaskulære hændelser hyppigere blandt patienter med kardiovaskulære risikofaktorer. Ingen klinisk signifikante ændringer i EKG i hverken esketamin- eller placebo-gruppen er observeret.

Esketamin er kontraindiceret hos patienter, hvor en stigning i blodtrykket eller intrakranielt tryk udgør en alvorlig risiko. Det gælder bl.a. patienter med aneurysmal karsygdom (herunder i intrakranielle kar, kar i thorax eller aorta abdominalis eller



perifere arterier), patienter der tidligere har haft hjerneblødning og patienter med nylig (inden for 6 uger) kardiovaskulær hændelse, herunder myokardieinfarkt.

#### *Afhængighed*

Ifølge EPAR har esketamin samme misbrugspotentiale som ketamin. Behandling af behandlingsresistent depression med esketamin, som estimeret af ansøger, svarer til et kronisk brug af et dissociativt medikament. I den tidligere vurdering har fagudvalget derfor fremhævet, at der skal være opmærksomhed omkring, hvilke utilsigtede effekter der potentielt kan forekomme ved kronisk/vedvarende brug inkl. risiko for udvikling af misbrug (af esketamin eller ketamin).

På baggrund heraf påpeger ansøger i deres genansøgning, at der i ingen af de afsluttede fase 3-studier er registreret patienter, som skulle have ønsket én øget dosis eller frekvens af deres esketaminbehandling. Det oplyses desuden, at der i ingen af de gennemførte studier er rapporteret nogle TEAE'er som medicinmisbrug eller overdosering. Dog er der i de afsluttede fase 2- og 3-studier rapporteret langt flere TEAE's *suggestive of drug abuse* i esketamin + OAD-gruppen (51,1 %) ift. placebo + OAD-gruppen (12,8 %) i de dobbeltblindet studier. Dette gav en odds ration (OR) på 7,2 [5,2; 9,9]. På tværs af alle studierne ses, at 54,4 % af patienter behandlet med esketamin oplevede én eller flere TEAE'er *suggestive of drug abuse*. De mest almindelige TEAE'er *suggestive of drug abuse* var svimmelhed, dissociation og somnolence. Disse events blev rapporteret kort efter administration af esketamin og er karakteriseret som kortvarige og hovedsagelig af milde (56,1 %) til moderate (37,8 %) i intensitet. På tværs af alle de afsluttede studier ses fire event (0,2 %), som karakteriseres som *serious TEAEs suggestive of abuse potential*, hvoraf ingen blev vurderet til at være relateret til esketaminbehandling.



#### **Samlet vurdering af effektmålet uønskede hændelser**

Overordnet set ændrer den nye gennemgang ikke på fagudvalgets tidligere konklusioner vedr. sikkerhed.

Fagudvalget finder, at esketamin aggregeret ikke kan kategoriseres vedr. uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer, at der ikke er betydningsfuld klinisk forskel mellem esketamin og placebo for andel af patienter, der oplever én eller flere SAE, og andel der ophører pga. uønskede hændelser indenfor 4 ugers behandling.

Fagudvalget vurderer, ud fra den narrative gennemgang af data fra studier og EPAR, at der ikke er nævneværdig øget behandlingsophør grundet uønskede hændelser eller øget forekomst af dødsfald efter behandling med esketamin sammenlignet med placebo.



Fagudvalget fremhæver dog, at dissociative symptomer kan variere betydeligt i deres sværhedsgrad og finder fortsat, at graden eller omfanget af de dissociative symptomer er utilstrækkeligt beskrevet for studiepopulationerne. Fagudvalget udtrykker derfor fortsat generelt bekymring for dissociative symptomer og fremhæver, at nogle patienter højest sandsynligt vil opleve de dissociative symptomer som meget ubehageligt, ligesom nogen vil have en risiko for efterfølgende at få generende *flashbacks* relateret til disse.

Herudover mener fagudvalget fortsat ikke, at blodtrykstigninger forbundet med anvendelse af esketamin er tilstrækkeligt belyst. Fagudvalget tilslutter sig, at alle patienter, der behandles med esketamin, bør overvåges efter dosering på grund af muligheden for sedation, dissociation og forhøjet blodtryk. Overvågning skal ske af en sundhedsperson, indtil patienten anses for at være klinisk stabil og parat til at forlade klinikken (inkl. revurdering af patientens blodtryk efter ca. 40 minutter og efterfølgende, som det findes klinisk relevant) [25].

Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen ved esketamin er bekymrende og betydende for, hvilke patienter man bør tilbyde behandlingen til og hvor i behandlingsalgoritmen esketamin evt. ville kunne afprøves. Fagudvalget vurderer, at lægemidlets påvirkning af nervesystemet, herunder svimmelhed, dissociation og somnolens, er bekymrende, sidstnævnte også i forhold til bilkørsel. Disse neuropsykiatriske og motoriske forstyrrelser er potentielt alvorlige bivirkninger og bekræftes af, at der kræves overvågning af sundhedsperson efter hver administration.

Generelt er fagudvalget bekymret for, at esketamin kan vise sig at have lignende uønskede effekter, herunder misbrugspotentiale, som det ses fra studier med ketamin [26,27].

### 5.2.6 Fagudvalgets konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af esketamin i kombination med SSRI eller SNRI sammenlignet med SSRI eller SNRI til voksne med behandlingsresistent depression, som ikke har responderet på mindst to forskellige behandlinger med antidepressiva i den aktuelle moderate til svære depressive episode, **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder. Den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens fremgår af Tabel 3.

Fagudvalget vurderer, at esketamin i kombination med SSRI eller SNRI kan have en gavnlige korttidseffekt hos nogle patienter. Antallet af patienter, der opnår denne effekt i sammenligning med SSRI eller SNRI alene, er dog relativt beskedent, vurderet ud fra datagrundlaget. Hos en andel med umiddelbar effekt af behandlingen ser det ud til, at effekten er vedvarende i op til 6 måneder. Den længerevarende effekt af esketamin er fortsat ikke tilstrækkeligt belyst i sammenligning med relevant komparator. Samtidig er det data, som ligger til grund for kategoriseringen baseret på selekterede patienter, som ikke afspejler dansk klinisk praksis. Der er herudover fortsat usikkerhed omkring effekten af at stoppe esketamin efter længere tids behandling. Fagudvalget udtrykker samtidig bekymring for bivirkningsprofilen, herunder særligt lægemidlets påvirkning af nervesystemet (svimmelhed, dissociation og somnolence), eventuelle længerevarende



og irreversible bivirkninger, som endnu ikke er tilstrækkeligt belyst samt det misbrugspotentiale, som er forbundet med anvendelse af lægemidlet.

Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen ved esketamin er bekymrende og betydende for, hvilke patienter man bør tilbyde behandlingen til og hvor i behandlingsalgoritmen esketamin evt. ville kunne afprøves. Samlet set vurderer fagudvalget, at esketamin ikke vil være et relevant behandlingsvalg for hele gruppen af patienter med behandlingsresistent depression ud fra den anvendte definition.

I spørgsmål 2 vurderer fagudvalget data for en subgruppe af patienter med mere svær grad af sygdom defineret ved  $MSM \geq 9$

### 5.3 Klinisk spørgsmål 2

*Hvilken værdi har esketamin i kombination med SSRI eller SNRI sammenlignet med placebo i kombination med SSRI eller SNRI til voksne med moderat til svær behandlingsresistent depression vurderet ud fra MSM ( $MSM \geq 9$ ) i den aktuelle moderate til svære depressive episode?*

#### 5.3.1 Litteratur

Til besvarelse af kliniske spørgsmål 2 har ansøger, i forbindelse med genansøgningen, anvendt data fra TRANSFORM-1, -2 og -3 samt data fra SUSTAIN-2 og TRD-kohorten. Studierne, generelle studie- og populationskarakteristika, er gennemgået i afsnit 5.1.1. Subpopulation med  $MSM \geq 9$  er ikke publiceret og er derfor data on file. Data vurderes, at være relevant og nødvendigt for vurderingen.

#### Populationskarakteristika

Jævnfør protokollen ønskes effekten af esketamin + OAD vurderet hos patienter over 18 år med moderat til svær behandlingsresistent depression, som har en score på 9 eller derover på MSM. TRD-patienter defineres i denne sammenhæng som patienter, som ikke har responderet på to forskellige typer antidepressiva, givet i tilstrækkelig dosis og tilstrækkelig lang tid ( $\geq 4$  uger), eller har haft depression i to eller flere år (samme episode) uanset behandling. I esketaminstudierne udgør subpopulationen med  $MSM \geq 9$  mellem [redacted] af de samlede populationer.

Fagudvalget vurderer, at populationen er mere behandlingsrefraktære end den fulde population, men at de samme forbehold vedr. komorbiditet og ECT som eksklusionskriterie er relevante for denne subpopulation. En del af disse patienter ville i dansk praksis på dette tidspunkt i deres depressionsforløb have afprøvet ECT.

#### 5.3.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit beskrives ansøgers datagrundlag, databehandling og analyser anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.

Protokollen definerer to relevante måletidspunkter (min. 4 uger og min. 6 måneder) for at belyse hhv. den hurtigindtrædende effekt og den vedvarende effekt af esketamin for



subgruppen TRD-patienter med en MSM-score  $\geq 9$ . Begge måletidspunkter er vurderet lige vigtige og vægtes ens, jf. protokollen.

Den endelige ansøgning inkluderer metanalyser af TRANSFORM-1, -2 og -3, som anvendes til at belyse effektforskellen mellem esketamin + OAD og placebo + OAD for subgruppen ved 4 uger. I disse analyser anvender ansøger en *random-effekt* model. Herudover har ansøger inkluderet en indirekte analyse mellem SUSTAIN-2 og TRD-kohorte, som anvendes til at belyse den vedvarende effekt af esketamin ved 6 måneder for subgruppen.

#### *Hændelsesrater korttidsdata*

Til beregning af de absolutte forskelle for sammenligning mellem esketamin og placebo efter 4 uger (TRANSFORM-1, -2, og -3) har ansøger anvendt hændelsesraterne fra studierne (komparatorarmene), som var [REDACTED] for hhv. remission og respons i MSM  $\geq 9$ . I protokollen er hændelsesraterne for hhv. remission og respons estimeret til 14 % og 20 % for den samlede TRD-population. Ingen hændelsesrater for MSM  $\geq 9$  subpopulationen er prædefineret i protokollen. Fagudvalget anvender derfor hændelsesrater fra studierne på subgruppen til trods for, at patienterne i subgruppen som udgangspunkt må betragtes som mere refraktære og herved sværere at behandle end danske patienter grundet de strikse inklusionskriterier. Som konsekvens heraf vurderes resultaterne med forbehold for dette. Samtidig er der stor forskel i komparatorhændelsesraterne i TRANSFORM studier for MSM  $\geq 9$  populationen. Primært er hændelsesraten for komparator i TRANSFORM 1 meget høj.

Grundet disse forskelle, samt at der er heterogenitet i metaanalyserne af TRANSFORM 1, 2 og 3, opgøres resultaterne også for de individuelle studier separat.

#### *Bivirkninger og sikkerhed*

Data for effektmålene *alvorlige uønskede hændelser og ophør af behandling som følge af uønskede hændelser* er ikke opgjort af ansøger for subgruppen MSM  $\geq 9$ . Her henvises til den opgørelse for den fulde population, som kan læses i afsnittet 5.2.5.

#### *Medicinerådet har foretaget følgende ændringer af ansøgers beregninger og resultatfremstilling:*

På baggrund af de tidligere beskrevne problemstillinger ved den indirekte analyse mellem SUSTAIN-2 og TRD-kohorten, vil denne analyse ikke indgå i vurderingen, og Medicinerådet vil kun gennemgå resultaterne fra SUSTAIN-2 deskriptivt uden brug af komparator (se afsnit 5.2 Databehandling og analyse på side 21).

#### *Håndtering af missing data*

Ansøger har på Medicinerådets opfordring udarbejdet nye beregninger for effektmålene, så manglende data ikke bliver inkluderet via *Last Observation Carried Forward* (LOCF). Hvor det er muligt, rapporterer Medicinerådet beregninger baseret på "*observed cases*", og på "*missing as failure*", også kaldet "*full nonresponder imputation analysis*".



### **5.3.3 Evidensens kvalitet**

Da vurderingen i spørgsmål 2 hovedsageligt baserer sig på en deskriptiv gennemgang af data for enkelte studier, er der ikke lavet en GRADE vurdering. Dette svarer til, at evidensens kvalitet er meget lav.

### **5.3.4 Effektestimer og kategorier**

Tabel 4 herunder ses de absolutte og relative effektforskelle for remission og respons ved hhv. 4 uger og 6 måneder samt livskvalitet relateret til klinisk spørgsmål 2.





**Tabel 4. Gennemgang af data relateret til klinisk spørgsmål 2**

Studie	MSM $\geq 9$			
	Esketamin + OAD (%)	Placebo + OAD (%)	Absolut forskel (CI)	Risk ratio (CI)
<b>Andel der opnår remission ved uge 4 (MADRS total score of <math>\leq 12</math>)</b>				
TRANSFORM-1				
TRANSFORM-2				
TRANSFORM-3				
Meta-analyse				
<b>Andel der opnår remission ved 6 måneder (MADRS total score of <math>\leq 10</math>)</b>				
SUSTAIN-2				
<b>Andel der opnår respons ved uge 4 (<math>\geq 50\%</math> reduktion fra baseline på total MADRS score)</b>				
TRANSFORM-1				
TRANSFORM-2				
TRANSFORM-3				
Meta-analyse				
<b>Andel der opnår respons ved 6 måneder (<math>\geq 50\%</math> reduktion fra baseline på total MADRS score)</b>				
SUSTAIN-2				
<b>Gennemsnitlig ændring fra baseline på EQ-5D-5L ved 4 uger</b>				
TRANSFORM-1, mean (SD)				
TRANSFORM-2, mean (SD)				
TRANSFORM-3, mean (SD)				
Meta-analyse				

DE = Direct entry, CI = konfidensinterval, SD = Standard deviation \*heterogenitet i analysen, <sup>i</sup>Udregnet ved brug af hændelsesraten fra studierne (komparatorarmen).



## Remission (kritisk) for subgruppen MSM $\geq 9$

### *Måletidspunkt 4 uger, remission for subgruppen MSM $\geq 9$*

Metaanalysen for andel som opnår remission (MADRAS total score  $\leq 12$ ) for subgruppen MSM  $\geq 9$  efter 4 ugers behandling viser en beregnet relativ forskel på [redacted] til fordel for esketamin. Baseret på den relative effektforskel kan værdien af esketamin foreløbigt ikke kategoriseres vedr. remission for subgruppen MSM  $\geq 9$ , fordi estimatet er for usikkert.

Ansøger har anvendt en hændelsesrate baseret på remissionsraterne i TRANSFORM-studierne. Fagudvalget vurderer, at remissionsraterne er høje. Når man anvender remissionsraten fra studierne på [redacted] er den absolutte effektforskel [redacted] til fordel for esketamin. Forskellen er ikke signifikant eller klinisk relevant.

Metaanalysen har heterogenitet, hvilket betyder, at der kan være problemer med at slå resultaterne sammen i en metaanalyse, da resultaterne er for forskellige. Remissionsraterne for placebogrupeerne er forskellige for TRANSFORM-1 vs. TRANSFORM-2 og -3, hvor der i TRANSFORM-1 ses en højere placeboremissionsrate [redacted]. Samtidig er der også forskelle i remissionsraten for esketamin, hvor [redacted] opnår remission i TRANSFORM-1, -2 og -3. Den store variation i resultaterne vurderes især at skyldes de få patienter, som inkluderes i subpopulationen MSM  $\geq 9$ . De tidligere beskrevne forskelle i populationerne og doseringsregimer kan også påvirke resultatet. Data præsenteres derfor også separat for hver af de tre TRANSFORM-studier (tabel 5).

TRANSFORM-2 repræsenterer fleksibel dosering med esketamin, hvilket svarer til indikationen og den forventede anvendelse. I TRANSFORM-2 ses en effekt af esketamin, hvor [redacted] af patienterne bringes til remission med esketamin [redacted] med komparator. Fagudvalget bemærker, at estimatet for MSM  $\geq 9$  er baseret på meget få patienter. I TRANSFORM 1 og 3 med fast dosering ses ingen forskelle mellem esketamin og komparator, og remissionsraterne er numerisk højere med komparator.

Fagudvalget vurderer, at data fra TRANSFORM-2 ser lovende ud, men er bekymret over, at en lignende tendens ikke kan observeres i de øvrige TRANSFORM-studier for subpopulationen. Derudover svækker det tiltroen til resultatet, at der er få patienter [redacted] inkluderet i subpopulationen MSM  $\geq 9$  i TRANSFORM-2.

### *Måletidspunkt 6 måneder, remission for subgruppen MSM $\geq 9$*

I SUSTAIN-2 er remission og respons målt ved 26 uger ved behandling med esketamin i fleksibel dosering. Remission opgøres som MADRS total score  $\leq 10$ . Data opgøres på forskellige måder i forhold til håndteringen af missing data. Med en fuld nonresponder imputation analyse opnåede [redacted] remission ved 26 uger med esketamin + OAD. Opgjort ved en partiel nonresponder analyse var det [redacted] som opnåede remission ved 26 uger. Der findes ikke en egnet komparatorgruppe, som kan anvendes til sammenligning.

Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at [redacted] af denne gruppe med mere svær sygdom kan bringes til remission og beholde denne i op til 6 måneder. Til sammenligning



var det ca. 30 % af den fulde patientpopulation, som var i remission i op til 6 måneder. Fagudvalget vurderer, at det er forventeligt, at subpopulationen med MSM9 vil være sværere at bringe til remission end den fulde population, fordi de har mere svær sygdom som udgangspunkt.

### **Samlet vurdering af effektmålet remission for subgruppen MSM $\geq$ 9**

Fagudvalget vurderer, at data er for usikkert til at kunne udtale sig om effekten på remission i den ønskede subpopulation. Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at ca. 20 % af patienter i denne subpopulation, som har meget få behandlingsmuligheder tilbage, kan opnå remission ved 6 måneder. Der mangler dog sammenligning med en repræsentativ komparatorgruppe, som også tager højde for effekten af komparator inkl. placeboeffekten.

### **Respons (vigtig) for subgruppen MSM $\geq$ 9**

#### *Måletidspunkt 4 uger, respons for subgruppen MSM $\geq$ 9*

Resultat fra metaanalysen efter 4 ugers behandling i subgruppen MSM  $\geq$  9 viser en beregnet relativ forskel på [REDACTED] til fordel for esketamin. Baseret på den relative effektforskel, kan værdien af esketamin foreløbigt ikke kategoriseres vedr. respons for subgruppen MSM  $\geq$  9, fordi estimatet er for usikkert.

Ansøger har anvendt en hændelsesrate baseret på responsraterne i TRANSFORM-studierne for subgruppen. Fagudvalget vurderer, at responsraterne er høje. Når man anvender responsraten fra studierne på [REDACTED] er den absolutte effektforskel [REDACTED] til fordel for esketamin.

Metaanalysen har heterogenitet, hvilket betyder, at der kan være problemer med at slå resultaterne sammen i en metaanalyse, da resultaterne er for forskellige. Data præsenteres derfor også for hver af de tre TRANSFORM-studier.

Responsraten for placebo grupperne er forskellige, TRANSFORM-1 [REDACTED] vs. TRANSFORM-2 [REDACTED] og TRANSFORM-3 [REDACTED] hvor der i TRANSFORM-1 ses en noget højere placeboresponsrate. Samtidig er der også forskelle i responsraterne for esketamin, hvor hhv. [REDACTED] opnår respons i TRANSFORM-1, -2 og -3. Den store variation i resultaterne tilskrives hovedsageligt de få patienter, som inkluderes i subpopulationen MSM  $\geq$  9.

TRANSFORM-2 repræsenterer fleksibel dosering med esketamin, hvilket svarer til indikationen og den forventede anvendelse. I TRANSFORM-2 ses en effekt af esketamin, hvor [REDACTED] af patienterne bringes til respons med esketamin [REDACTED]. Fagudvalget bemærker, at estimatet for MSM  $\geq$  9 er baseret på meget få patienter.

Fagudvalget vurderer, at data fra TRANSFORM-2 ser lovende ud men er bekymret over, at en lignende tendens ikke kan observeres i de øvrige TRANSFORM-studier. Derudover svækker de få patienter, inkluderet i subpopulationen MSM  $\geq$  9, tiltroen til resultaterne.



#### *Måletidspunkt 6 måneder, respons for subgruppen MSM $\geq 9$*

Data opgøres på forskellige måder i forhold til håndteringen af missing data. Med en fuld nonresponder imputation analyse opnåede [REDACTED] respons ved 26 uger med esketamin + OAD. Opgjort ved en partiel nonresponder analyse var det [REDACTED] som opnåede respons ved 26 uger.

Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at ca. [REDACTED] af denne gruppe med mere svær sygdom kan opnå respons og beholde dette i op til 6 måneder. Til sammenligning var det ca. 45 % af den fulde patientpopulation, som var i respons i op til 6 måneder.

Fagudvalget vurderer, at det er forventeligt, at subpopulationen med MSM9 vil være sværere at bringe til respons end den fulde population, fordi de har mere svær sygdom som udgangspunkt.

#### **Samlet vurdering af effektmålet respons for subgruppen MSM $\geq 9$**

Fagudvalget vurderer, at data er for usikkert til at kunne udtale sig om effekten på remission i den ønskede subpopulation. Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at ca. [REDACTED] af patienterne i denne subpopulation, som har meget få behandlingsmuligheder tilbage, kan opnå remission ved 6 måneder. Der mangler dog sammenligning med en repræsentativ komparatorgruppe, som også tager højde for effekten af komparator inkl. placeboeffekten.

#### **Livskvalitet (vigtigt) for subgruppen MSM $\geq 9$**

##### *Måletidspunkt 4 uger, livskvalitet for subgruppen MSM $\geq 9$*

Der er leveret data fra de tre TRANSFORM-studier i subgruppen MSM  $\geq 9$ . Hændelsesraten til beregning af den absolutte forskel er hentet fra studierne. Resultat fra metaanalysen efter 4 ugers behandling viser på tværs af de tre studier en absolut forskel på [REDACTED]. Dette svarer til resultatet i den fulde population.

##### *Måletidspunkt 6 måneder, livskvalitet for subgruppen MSM $\geq 9$ :*

Ingen data for dette effektmål for subgruppen MSM  $\geq 9$  ved 6 måneder.

#### **Samlet vurdering af effektmålet livskvalitet**

Fagudvalget vurderer, at esketamin aggregeret **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder vedr. livskvalitet, idet den længerevarende effekt ikke er tilstrækkeligt belyst i sammenhæng med relevant komparator. Ved 4 uger ses ingen forskel til komparator.

### **5.3.5 Fagudvalgets konklusion for klinisk spørgsmål 2**

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af esketamin i kombination med SSRI eller SNRI *sammenlignet med SSRI eller SNRI til voksne med behandlingsresistent depression vurderet ud fra MSM (MSM  $\geq 9$ )* i den aktuelle moderate til svære depressive episode, **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Data er sparsomt for subpopulationen af patienter, som har behandlingsresistent depression af mere svær grad, repræsenteret ved en MSM-værdi  $\geq 9$ , idet



subpopulationen kun udgør mellem [redacted] patientpopulationerne. Fagudvalget vurderer, at data er for usikkert og heterogent til at kunne udtale sig sikkert om effekten i denne ønskede subpopulation i sammenligning med komparator.

Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at ca. [redacted] af patienterne i denne subpopulation, som har meget få behandlingsmuligheder tilbage, kan opnå remission ved 6 måneder. Der mangler dog sammenligning med en repræsentativ komparatorgruppe, som også tager højde for effekten af komparator inkl. placeboeffekten. Den længerevarende effekt af esketamin er derfor fortsat ikke tilstrækkeligt belyst i sammenligning med relevant komparator.

Fagudvalget vurderer, at data tyder på, at en mindre andel af patienter - også i denne subpopulation - kan have gavnlig effekt af esketamin i kombination SSRI eller SNRI, og at effekten kan vare ved i op til 6 måneder.

Samtidig har esketamin betydende bivirkninger. Fagudvalget udtrykker bekymring for bivirkningsprofilen, herunder særligt lægemidlets påvirkning af nervesystemet (svimmelhed, dissociation og somnolence), eventuelle længerevarende og irreversible bivirkninger, som endnu ikke er tilstrækkeligt belyst samt det misbrugspotentiale, som er forbundet med anvendelse af lægemidlet.

Fagudvalget vurderer, at i en population med svær behandlingsresistent depression repræsenteret ved MSM  $\geq 9$  vil patienterne være mere tilbøjelige til at acceptere en større risiko for bivirkninger, fordi der ikke er mange alternative behandlingsmuligheder tilbage, og fordi patienternes livskvalitet i forvejen er meget nedsat. Fagudvalget vurderer dog samtidig, at grundet bivirkningernes neuropsykiatriske karakter vil der være en del patienter, som ikke vil ønske at tage imod behandlingen.

Ud fra fagudvalgets vurdering ville esketamin kunne være en aktuell mulighed, når følgende behandlinger har været forsøgt (eller er udelukket):

- kognitiv terapi eller anden relevant form for psykoterapi
- andre strategier (augmentering med litium eller antipsykotika)
- ECT
- Isocarboxazid.

Samtidig vil opstart på behandling forudsætte, at patienten er grundigt udredt forinden bl.a. mht. følgende punkter:

- Er diagnosen korrekt?
- Foreligger der uopdaget misbrug af alkohol eller euforiserende stoffer?
- Er relevante somatiske sygdomme, der kan udløse eller vedligeholde depressive symptomer, udelukket eller velbehandlet?
- Har man udelukket bivirkninger ved andre medikamenter, som patienten modtager?
- Har compliance været sikret i tilstrækkelig grad ved de hidtidige behandlingsforsøg?



## 6. Andre overvejelser

### *Praktiske aspekter ved administration af esketamin*

Ansøger oplyser, at en post-hoc analyse viste, at  $\geq 90$  % af alle patienter, der modtog esketamin, kunne forlade afdelingen efter 90 min. Det oplyses desuden, at der er praktisk erfaring med, at én til to sygeplejersker kan observere/supervisere seks patienter. Ansøger argumenterer desuden for, at den danske psykiatri allerede har den nødvendige infrastruktur, som behøves for supervision og observation af patienter i esketaminbehandling, da patienter, der f.eks. modtager olanzapin, allerede observeres i minimum 3 timer efter hver injektion, ligesom patienter, der har modtaget ECT, skal observeres i 30-60 min i et observationsrum.

### *Adhærens til behandling*

Esketamin skal selvadministreres under supervision af sundhedsfagligt personale, hvilket betyder, at patienter fysisk skal indfinde sig på den klinik eller afdeling, der er godkendt til at foretage behandlingen. Besøgene vil skulle aflægges lige så frekvent, som esketamin skal administreres (fleksibelt i starten to gange ugentligt og senere ugentligt eller hver anden uge) og i lige så lang tid, behandling varer (ifølge den endelige ansøgning i snit 36 uger). Patienterne skal monitoreres i mindst en time pr. besøg. Ansøger har tilkendegivet, at der i de studier, der foreligger, ikke er registreret problemer med adhærens til behandling i de tilfælde, hvor patienterne har haft et behandlingsrespons. Det fremhæves herudover af ansøger, at det kontrollerede behandlingsforløb vil have karakter af monitorering, så der kan gøres de nødvendige tiltag for, at patienterne fortsætter i behandling. Fagudvalget vurderer det sandsynligt, at nogle patienter, der ikke godkendes til behandling med esketamin, vil forsøge at selvmedicinere med ketamin eller opsøge private klinikker i Danmark eller udlandet, hvor der behandles med ketamin.

### *Grafisk præsentation af individdata*

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

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



## 8. Referencer

1. Ellervik C, Kvetny J, Christensen KS, Vestergaard M, Bech P. Prevalence of depression, quality of life and antidepressant treatment in the Danish General Suburban Population Study. *Nord J Psychiatry*. 2014;68(7):507–12.
2. Janssen-Cilag A/S. Foreløbig ansøgning til Medicinrådet vedr. Spravato til behandlingsresistent depression. 2019.
3. Gronemann FH, Jorgensen MB, Nordentoft M, Andersen PK, Osler M. Incidence of, Risk Factors for, and Changes Over Time in Treatment-Resistant Depression in Denmark. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(4).
4. David Goldberg and Ian Goodyer. *The Origins and Course of Common Mental Disorders*. Bd. 1, Routledge Taylor Francis Group. 2005. 1-221 sider.
5. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H. Recurrence of bipolar disorders and major depression: A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253(5):236–40.
6. Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci*. 2012;35(1):47–56.
7. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RMA. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*. 1994;31(4):281–94.
8. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;374(9690):609–19.
9. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry*. 2018;
10. Correia-Melo FS, Leal GC, Carvalho MS, Jesus-Nunes AP, Ferreira CBN, Vieira F, et al. Comparative study of esketamine and racemic ketamine in treatment-resistant depression. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(38):e12414.
11. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016;22(3):238–49.
12. Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol*. 2015;95(2):81–97.
13. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Spravato. 2021;1–22.
14. Heo M, Murphy CF, Meyers BS. Relationship between the hamilton depression rating scale and the montgomery-...sberg depression rating scale in depressed elderly: A meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;
15. Montgomery S. Clinically relevant effect sizes in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1994;4:283–284.
16. Bech P, Licht RW, Stage KB, Abildgaard W, Bech-Andersen G, Søndergaard S MK.



Rating scales for affektive lidelser. Kompendium. Psykiatr Forskningsenhed  
Psykiatr Sygehus Hillerød Frederiksborg Amt. 2005;

17. Fedgchin, M., Trivedi, M., Daly, E. J., Melkote, R., Lane, R., Lim, P., Vitagliano, D., Blier, P., Fava, M., Liebowitz, M., Ravindran, A., Gaillard, R., Ameele, H., Preskorn, S., Manji, H., Hough, D., Drevets, W. C., & Singh JB. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined with a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(10):616–30.
18. Popova, V., Daly, E. J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., Mazzucco, C., Hough, D., Thase, M. E., Shelton, R. C., Molero, P., Vieta, E., Bajbouj, M., Manji, H., Drevets, W. C., & Singh JB. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2019;176(6):428–38.
19. Ochs-Ross, R., Daly, E. J., Zhang, Y., Lane, R., Lim, P., Morrison, R. L., Hough, D., Manji, H., Drevets, W. C., Sanacora, G., Steffens, D. C., Adler, C., McShane, R., Gaillard, R., Wilkinson, S. T., & Singh JB. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28(2):121–41.
20. Daly, E. J., Trivedi, M. H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., Lane, R., Lim, P., Duca, A. R., Hough, D., Thase, M. E., Zajecka, J., Winokur, A., Divacka, I., Fagiolini, A., Cubala, W. J., Bitter, I., Blier, P., Shelton, R. C., Molero, P., ... Singh JB. 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.
21. Wajs, E., Aluisio, L., Holder, R., Daly, E. J., Lane, R., Lim, P., George, J. E., Morrison, R. L., Sanacora, G., Young, A. H., Kasper, S., Sulaiman, A. H., Li, C. T., Paik, J. W., Manji, H., Hough, D., Grunfeld, J., Jeon, H. J., Wilkinson, S. T., Drevets, JB. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry.* 2020;81(3).
22. Daly, E. J., Singh, J. B., Fedgchin, M., Cooper, K., Lim, P., Shelton, R. C., Thase, M. E., Winokur, A., Van Nueten, L., Manji, H., & Drevets WC. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry.* 2018;75(2):139–48.
23. Heerlein, K., Young, A. H., Otte, C., Frodl, T., Degraeve, G., Hagedoorn, W., Oliveira-Maia, A. J., Perez Sola, V., Rathod, S., Rosso, G., Sierra, P., Morrens, J., Van Dooren, G., Gali, Y., & Perugi G. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Baseline patient characteristics. *Journal of affective disorders. J Affect Disord.* 2021;283:115–22.
24. clinicaltrials.gov. A Long-term Safety Study of Esketamine Nasal Spray in Treatment-resistant Depression - Full Text View - ClinicalTrials.gov [internet]. 2021 [citeret 27. august 2021]. Tilgængelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02782104>





25. European Medicines Agency (EMA). EPAR. 2020;31(November 2019).
26. Castellani D, Pirola GM, Gubbiotti M, Rubilotta E, Gudaru K, Gregori A, et al. What urologists need to know about ketamine-induced uropathy: A systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2020;39(4):1049–62.
27. Zhu W, Ding Z, Zhang Y, Shi J, Hashimoto K, Lu L. Risks Associated with Misuse of Ketamine as a Rapid-Acting Antidepressant. *Neurosci Bull*. 2016;32(6):557–64.



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende behandlingsresistent depression

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Poul Videbech <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Gustav Bizik <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Claus Havregaard Sørensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Dénes Langyel <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lars Vedel Kessing <i>Professor, overlæge</i>	Region Hovedstaden
Niels August Willer Strand <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Jonas Meile <i>Speciallæge i almen medicin</i>	Dansk Selskab for Almen Medicin
Klaus Martiny <i>Professor</i>	Inviteret af formanden
Martin Balslev Jørgensen <i>Professor, overlæge</i>	Inviteret af formanden
Leni Grundtvig Nielsen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Louise Wulff Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter



**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

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



## 10. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13.01.2022	Godkendt af Medicinrådet



# 11. Bilag

## Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

**Table 5. Vurdering af risiko for bias Fedgchin et al., 2019, TRANSFORM-1, NCT02417064 [17]**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Computergenereret randomisering process. Der stratificeres på baggrund af land og kategori af oral antidepressiva. Baslinekarakteristikkerne i armene antyder en balanceret randomisering.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	Studiet er dobbelt-blindet ift. esketamin, men open-label ift. det nye antidepressiva.  Det er muligt, at patienter og tilstedeværende personale kan have ræsonneret sig frem til, om patienten modtog esketamin baseret på patientens oplevelse ved administration.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Alle effektivitetsanalyser blev udført på fuldt analyse sæt, defineret som alle randomiserede patienter som modtog $\geq 1$ dosis af studiemedicinen og OAD.  Sikkerhedsanalyser blev udført på sikkerhedspopulationen, som omfattede patienter som modtog $\geq 1$ dosis af studiemedicinen eller OAD.  Der er transparent frafald i alle behandlingsarme. Esketamin 56mg + OAD (n=6), Esketamin 84mg + OAD (n=19), Placebo + OAD (n=6).
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Forbehold</b>	Studiet er dobbelt-blindet ift. esketamin, men open-label ift. det nye antidepressiva.  Det er muligt, at patienter og tilstedeværende personale kan have ræsonneret sig frem til, om patienten modtog esketamin baseret på patientens oplevelse ved administration.  Da de dissociative effekter ved esketamin kunne resultere i ublinding af det tilstedeværende personale, blev MADRAS-vurderingen fortaget telefonisk af blindet personale.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Sammenhold af artikel med information på <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> viser ingen selektiv rapportering.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Forbehold</b>	Der er overordnet set forbehold vedr. risiko for bias.



Tabel 6. Vurdering af risiko for bias Popova et al., 2019, TRANSFORM-2, NCT02418585 [18]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Computergenereret randomisering proces. Der stratificeres på baggrund af land og kategori af oral antidepressiva. Baslinekarakteristikkerne i armene antyder en balanceret randomisering.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	Studiet er dobbelt-blindet ift. esketamin, men open-label ift. det nye antidepressiva. Det er muligt, at patienter og tilstedeværende personale kan have ræsonneret sig frem til, om patienten modtog esketamin baseret på patientens oplevelse ved administration.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Alle effektivitetsanalyser blev udført på fuldt analyse sæt, defineret som alle randomiserede patienter, som modtog $\geq 1$ dosis af studiemedicinen og OAD. Sikkerhedsanalyser blev udført på sikkerhedspopulationen, som omfattede alle patienter, som modtog $\geq 1$ dosis af studiemedicinen eller OAD. Sammenligneligt frafald i armene (esketamin + OAD, n=13 og Placebo + OAD, n=9).
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Forbehold</b>	Studiet er dobbelt-blindet ift. esketamin, men open-label ift. det nye antidepressiva. Det er muligt, at patienter og tilstedeværende personale kan have ræsonneret sig frem til, om patienten modtog esketamin baseret på patientens oplevelse ved administration. Da de dissociative effekter ved esketamin kunne resultere i ublinding af det tilstedeværende personale, blev MADRAS-vurderingen fortaget telefonisk af blindet personale.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Sammenhold af artikel med information på <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> viser ingen selektiv rapportering
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Forbehold</b>	Der er overordnet set forbehold vedr. risiko for bias.



Tabel 7. Vurdering af risiko for bias Ochs-Ross et al., 2020, TRANSFORM-3, NCT02422186 [19]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Computergenereret randomisering process. Der stratificeres på baggrund af land og kategori af oral antidepressiva. Baslinekarakteristikkerne i armene antyder en balanceret randomisering.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	Studiet er dobbelt-blindet ift. esketamin, men open-label ift. det nye antidepressiva.  Det er muligt, at patienter og tilstedeværende personale kan have ræsonneret sig frem til, om patienten modtog esketamin baseret på patientens oplevelse ved administration.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Alle effektivitetsanalyser blev udført på analyse sæt, der inkluderede alle randomiserede patienter, som modtog $\geq 1$ dosis af studiemedicinen og OAD.  Sikkerhedsanalyser blev udført på sikkerhedspopulationen, som omfattede alle patienter, der modtog $\geq 1$ dosis af studiemedicinen eller OAD.  Der er transparent frafald i begge behandlingsarme (esketamin + OAD, n = 10 og Placebo + OAD, n = 6).
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Forbehold</b>	Studiet er dobbelt-blindet ift. esketamin, men open-label ift. det nye antidepressiva.  Det er muligt, at patienter og tilstedeværende personale kan have ræsonneret sig frem til, om patienten modtog esketamin baseret på patientens oplevelse ved administration.  Da de dissociative effekter ved esketamin kunne resultere i ublinding af det tilstedeværende personale, blev MADRAS-vurderingen fortaget telefonisk af blindet personale.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Sammenhold af artikel med information på <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> viser ingen selektiv rapportering
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Forbehold</b>	Der er overordnet set forbehold vedr. risiko for bias.



## Bilag 2: GRADE

Tabel 9. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Antal studier	Studie-design	Sikkerhedsvurdering					Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
		Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Esketemin	Komparator	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Alvorlige uønskede hændelser (4 uger)												
3	Randomiserede forsøg	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	6/418 (1,4 %)	3/287 (1,0 %)	RR: 1,40 [0,37; 5,29]	0,4 %-point [-0,63; 4,39]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (4 uger)												
3	Randomiserede forsøg	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	20/418(4,8 %)	5/287 (1,7 %)	RR: 2,60 [0,97; 6,99]	2,72 %-point [0,05; 10,18]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Remission, MADRAS score ≤ 12 (4 uger)												
3	Randomiserede forsøg	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ingen	142/373(38 %)	68/268(25 %)	RR: 1,50 [1,10; 2,04]	7,0 %-point [1,4; 14,6]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Respons, andel der reducerer MADRS score med 50 % eller mere (4 uger)												
3	Randomiserede forsøg	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ingen	199/373(53 %)	102/268(38 %)	RR: 1,38 [1,16; 1,63]	7,6 %-point [3,2; 12,6]	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Livskvalitet, gennemsnitlig ændring fra baseline på EQ-5D index score (4 uger)												
3	Randomiserede forsøg	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ingen	209	286		0,06 point [0,01; 0,10]	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
<p>CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio</p> <p>a. Der er nedgraderet for RoB, idet der er fare for afblinding i studiet grundet esketamins dissociative effekter.</p> <p>b. Der er betydelig indirekthed i forhold til den danske population pga. studiernes in-/eksklusion kriterier</p> <p>c. Der nedgraderes for evidensens kvalitet ét niveau pga. unøjagtighed, da usikkerheden om det relative effektestimat kan føre til forskellige konklusioner.</p>												