

# Medicinrådets vurdering 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 sammenfatter vi 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.

Godkendt af Medicinrådet den 22. juni 2020

Dokumentnummer 80454

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Medicinrådets konklusion .....	3
2	Begreber og forkortelser .....	4
3	Introduktion.....	5
3.1	Behandlingsresistent depression .....	5
3.2	Esketamin.....	6
3.3	Nuværende behandling .....	6
4	Metode .....	7
5	Resultater .....	9
5.1	Litteratur.....	9
5.1.1	Gennemgang af studier.....	10
5.1.2	Studie- og populationskarakteristika .....	11
5.2	Evidensens kvalitet .....	14
5.3	Effektestimater og kategorier.....	15
5.4	Databehandling og analyse .....	16
6	Andre overvejelser .....	30
6.1	Behandlingslængde .....	30
6.2	Administration af esketamin og adhærens til behandling .....	30
6.3	Misbrugspotentiale.....	30
6.4	Tilfælde af mani under behandling og opfølgning.....	30
6.5	Fluktuation i remission og respons-score under behandling og opfølgning .....	31
7	Fagudvalgets konklusion.....	31
8	Relation til behandlingsvejledning.....	32
9	Referencer .....	33
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	35
11	Versionslog .....	36
12	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	37
12.1	Cochrane, Risk of Bias.....	37
12.2	GRADE-profil.....	38

## 1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet 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. Rådet vurderer dog, at esketamin i kombination med SSRI eller SNRI samlet set ikke har bedre effekt eller sikkerhedsprofil end komparator.

Vurderingen er baseret på evidens af meget lav kvalitet.

### 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.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

### 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

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

### 3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af esketamin i kombination med en SSRI eller SNRI til voksne med moderat til svær depression, som ikke har responderet på mindst to forskellige behandlinger med antidepressiva under den igangværende moderate til svære depressionsepisode er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling. Sådanne patienter benævnes i denne sammenhæng behandlingsresistente.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Janssen-Cilag A/S. Vi modtog ansøgningen den 30. marts 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

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

#### 3.1 Behandlingsresistent depression

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 2/3 af disse, svarende til ca. 72.400 voksne individer, bliver diagnosticeret og vil komme i behandling [2]. Ca. 14 %, svarende til ca. 10.100 voksne individer, har ikke en tilfredsstillende effekt af den medicinske behandling [2,3] og er mulige kandidater til behandling med esketamin.

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

Depression inddeles iht. ICD-10 i mild, moderat, og svær depression, sidstnævnte med eller uden psykotiske symptomer. Patienter med 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 vedvarende igennem mere end 2 år [4]. Depression ses ofte sammen med andre psykiske lidelser som f.eks. angst og personlighedsforstyrrelser og kan optræde parallelt til alvorlige fysiske lidelser som f.eks. diabetes, kræft og hjertesygdom [4]. Herudover er misbrug af alkohol eller andre euforiserende stoffer også almindelige 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 påvirke 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].

En betydelig andel af patienterne responderer ikke på den nuværende medicinske behandling og beskrives som havende behandlingsresistent depression. Definitionen af denne population er varierende i den videnskabelige litteratur, men i denne sammenhæng omfatter behandlingsresistent depression voksne patienter over 18 år med moderat til svær depression, diagnosticeret efter ICD-10 (WHO's diagnoseliste)

kriterier, der ikke har responderet på to forskellige typer antidepressiva givet i tilstrækkelig dosis og tilstrækkelig lang tid ( $\geq 4$  uger) eller uafbrudt har haft depression i mere end to år uanset behandling eller er vurderet behandlingsresistent på et relevant scoringsredskab (f.eks. *The Maudsley Staging Method for Treatment-Resistant Depression*)[7].

Hvis patienten med depression tidligere har haft maniske eller hypomane episoder, betegnes depressionen som en bipolar depression, der er led i en bipolar lidelse. En andel af patienterne med behandlingsresistent depression vil have en ikkediagnosticeret bipolar depression, hvor de senere i forløbet vil udvikle mani eller hypomani [5,8].

### 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 [9]. Esketamin udøver sin effekt i hjernen via antagonisme af N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptoren.

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 [6,10,11]. Dette antages at bidrage til at genoprette funktionen i hjerneområder involveret i reguleringen af affektive og emotionelle tilstande [6,10,11]. Intravenøs esketamin anvendes allerede på sygehuse i Danmark som anæstetikum ved mindre indgreb og indledningsvist ved længerevarende bedøvelse i særlige tilfælde. Esketamin, som ketamin, har dissociative effekter, der typisk efterlader brugeren med en følelse af at forlade kroppen [9]. Andre psykotomimetiske effekter er også beskrevet.

Til behandlingen af behandlingsresistent depression hos voksne er esketamin udviklet som en nasal formulering [2]. Den intranasale administrationsvej tillader en hurtig indsættende effekt, og absorptionen er i modsætning til peroral indgift langt mere stabil, mens det kan tage flere uger at opnå en ønsket effekt af andre traditionelt, anvendte orale antidepressiva [2]. Esketamin har været administreret i kliniske studier som monoterapi og som add-on terapi med antidepressiva [12–14]. Den nuværende anbefalede behandling inkluderer en induktionsfase med esketamin to gange ugentlig fra uge 0-4, startende med 28 mg eller 56 mg (afhængigt af alder, effektivitet og tolerabilitet) nasal esketamin plus nyligt initieret daglig oralt antidepressivum, som ikke har indgået i behandling tidligere, på dag 1 efterfulgt af administration med 28 mg, 56 mg eller 84 mg esketamin plus nyligt initieret daglig oralt antidepressivum ved efterfølgende behandling [2]. De intranasale doser er udvalgt med udgangspunkt i erfaringer fra studier med intravenøs administration. Efter induktionsfasen følger en vedligeholdelsesbehandling med nasal esketamin 56 mg eller 84 mg en gang ugentlig fra uge 5-8 og herefter hver anden uge eller ugentligt samt vedligeholdelse af oralt antidepressivum administreret som under induktionsfasen [2]. Hvornår/om behandlingen kan eller skal stoppes, er endnu uafklaret.

### 3.3 Nuværende behandling

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

Behandlingen af behandlingsresistent depression er ikke defineret i den gældende behandlingsvejledning for medicinsk behandling af unipolar depression udarbejdet af Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) i 2015. En national klinisk retningslinje vedrørende vanskelig behandlelig depression er under udarbejdelse.

Ifølge RADS's vejledning skal den indledende behandling af ikkehospitaliserede patienter 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 et andet SSRI, SNRI, hæmmere af adrenerge receptorer (NaSSA) eller tricykliske antidepressiva (TCA). Er der fortsat ikke tegn på bedring, henvises der til psykiatrisk regi – enten privatpraktiserende psykiater eller den hospitalsbaserede ambulante psykiatri. Blandt indlagte/hospitaliserede patienter med svær depression skal overvejes start med SNRI eller TCA.

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

Behandlingsvarigheden varierer fra patient til patient. Til patienter, der er refraktære overfor behandling med antidepressiva, overvejes en række alternativer. Disse inkluderer: augmenterende farmakologisk behandling (lithium, thyroideahormon, antipsykotika, stemningsstabiliserende medicin), psykoterapi, elektrokonvulsiv terapi (ECT) og transkraniel magnetstimulation (TMS).

Ketamin har været kendt for sine bedøvende egenskaber siden 1960'erne. I Danmark er ketamin udelukkende godkendt som anæstetikum, men benyttes dog også som et misbrugsstof. Ketamin har igennem knap 20 år været undersøgt i kliniske studier som middel mod svær depression og har vist både god og hurtigindsættende effekt [15,16]. Der er dog tale om en relativt kortvarig effekt (dage til uger) ved den indledende behandling uden en efterfølgende vedligeholdelsesfase [16]. Ketamin anvendes i dag som off-label-behandling af behandlingsresistent depression i flere europæiske lande, men ifølge fagudvalget stort set ikke i Danmark. Undersøgelser viser, at ketamin har en akut indsættende effekt på selvmordstanker [16,17].

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

## 4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af esketamin beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

*Det kliniske spørgsmål er:*

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

*Population:*

Patienter over 18 år med behandlingsresistent depression. Ved dette forstås her patienter, der 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 hvilken behandling eller er vurderet behandlingsresistent på rating scale for treatment-resistant depression.



*Intervention:*

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

Vedligeholdelsesbehandling med esketamin 28 mg<sup>1</sup>, 56 mg eller 84 mg en gang ugentlig fra uge 5-8 og fra uge 9 hver anden uge eller ugentligt samt vedligeholdelse af oralt antidepressivum administreret under induktionsfasen.

*Komparator:*

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

*Andre forhold, der har betydning for vurderingsrapporten:*

Medicinrådet har foretaget ændringer af beregninger og resultatfremstilling som angivet i afsnit 5.2

*Databehandling og analyse.* Herudover har fagudvalget forholdt sig til en række overvejelser i afsnit 6 *Andre overvejelser*, bl.a. misbrugspotentiale, behandlingsvarighed og overførbare til danske patienter. Alle forhold, der har betydning for vurderingen af esketamin.

Aktuelle effektmål, som anført i protokollen, er angivet i tabel 1.

**Tabel 1. Effektmålstabel, som anført i protokollen.**

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

**Generelt om måletidspunkter:**

To måletidspunkter, efter endt behandling (induktionsfasen) og efter endt opfølgning (endt vedligeholdelsesfase eller længst mulig follow-up), gælder jf. protokollen for samtlige effektmål. Måletidspunktet for endt behandling skal være minimum fire uger efter første administration ud fra rationale om, at antidepressiva (komparator) først har begyndende effekt efter fire uger. Måletidspunktet for endt

<sup>1</sup>Patienter ≥ 65 år.

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

## 5 Resultater

### 5.1 Litteratur

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

Ansøgningen baserer sig på de fire artikler, der er angivet i protokollen. Tabel 2 indeholder en oversigt over studier og populationsstørrelser, indsendte analyser og deres anvendelighed i vurderingen. EPAR, produktresumé og NICE-rapport er medtaget som litteratur, der supplerer fuldtekstartikler fra ansøger.

**Tabel 2: Data anvendt af ansøger til besvarelse af det kliniske spørgsmål samt Medicinrådets anvendelse i vurderingen af klinisk merværdi.**

Datakilde	Klinisk studie	N	Effektmål	Anvendt i vurdering
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). Fedchin M, Int J Neuropsychopharmacol. 2019	TRANSFORM-1 (TRD3001) NCT02417064	342	Direkte analyse af alle effektmål Uønskede hændelser, remission, respons og livskvalitet	Ja, til vurdering af den hurtigindsættende effekt
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. Popova V, Am J Psychiatry. 2019	TRANSFORM-2 (TRD3002) NCT02418585	223		
Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression—TRANSFORM-3. Ochs-Ross R, Am J Geriatr Psychiatry. 2020	TRANSFORM-3 (TRD3005) NCT02422186	137		
Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. Daly EJ, JAMA Psychiatry. 2019	SUSTAIN-1 (TRD3003) NCT02493868	297	Direkte analyse af alle effektmål  Uønskede hændelser, remission, respons og livskvalitet*	Data er beskrevet narrativt og giver indirekte information om en mulig vedvarende effekt, (se afsnit 8)

\* Kun data for patienter behandlet med esketamin med stabil respons og remission ved 16 uger grundet studiets design

### 5.1.1 Gennemgang af studier

#### **TRANSFORM-1** (esketamin + SSRI/SNRI versus placebo + SSRI/SNRI, fast dosis)

TRANSFORM-1 er et dobbeltblindet randomiseret multicenter fase III-studie, der sammenligner to faste doser intranasal esketamin plus oralt antidepressiva med intranasal placebo plus oralt antidepressiva hos voksne i alderen 18-64 år. Studiedesignet inkluderer en 4-ugers screeningsfase, hvorefter egnede studiedeltagere randomiseres til tre arme (1:1:1) hhv. placebo (n = 113), 56 mg esketamin (n = 115) eller 84 mg esketamin (n = 114). Resultaterne opgøres efter 4-ugers induktionsfase. Respondere fra alle arme kan gå videre til SUSTAIN-1-studiet.

Det primære endepunkt for TRANSFORM-1 er ændring i MADRS totalscore målt fra baseline for induktionsfase til uge 4 (dag 28) eller sidste måling i induktionsfasen. Af relevans for denne vurdering findes også data for livskvalitet, behandlingsophør og sikkerhed i form af uønskede hændelser.

#### **TRANSFORM-2** (esketamin + SSRI/SNRI versus placebo + SSRI/SNRI, fleksibel dosis)

TRANSFORM-2 er et dobbeltblindet randomiseret multicenter fase III-studie, der sammenligner en fleksibel dosis (56 mg eller 84 mg) intranasal esketamin plus oralt antidepressiva med intranasal placebo plus oralt antidepressiva hos voksne i alderen 16-64 år. Studiedesignet inkluderer en 4-ugers screeningsfase, hvorefter egnede studiedeltagere randomiseres til to arme (1:1) hhv. placebo (n = 111) eller fleksibel dosis esketamin (56 mg/84 mg) (n = 116). Resultaterne opgøres efter 4-ugers induktionsfase. Respondere fra alle arme kan gå videre til SUSTAIN-1-studiet. Det primære endepunkt er som for TRANSFORM-1. Af relevans for denne vurdering findes også data for livskvalitet, behandlingsophør og sikkerhed i form af uønskede hændelser.

#### **TRANSFORM-3** (ældre over 64 år, esketamin + SSRI/SNRI versus placebo + SSRI/SNRI, fleksibel dosis)

TRANSFORM-3 er et dobbeltblindet randomiseret multicenter fase III-studie, der sammenligner en fleksibel dosis (28 mg, 56 mg, eller 84 mg) intranasal esketamin plus oralt antidepressiva med intranasal placebo plus oralt antidepressiva hos ældre over 64 år. Studiedesignet inkluderer en 4-ugers screeningsfase, hvorefter egnede studiedeltagere randomiseres (1:1) til hhv. placebo (n = 66) eller fleksibel dosis esketamin (28 mg/ 56 mg/84 mg) (n = 72). Resultaterne opgøres efter 4-ugers induktionsfase. Ingen patienter fra TRANSFORM-3 overgår til SUSTAIN-1.

Det primære endepunkt er det samme som i TRANSFORM-1 og -2. De sekundære endepunkter er: 1) Andel, der opnår remission og respons som defineret ved MADRS til tiden 4 uger eller ved sidste måling i induktionsfasen, og 2) Ændring i CGI-S og EQ-5D-5L målt fra baseline for induktionsfase til tiden 4 uger eller sidste måling i induktionsfasen. Af relevans for denne vurdering findes også data for livskvalitet, behandlingsophør og sikkerhed i form af uønskede hændelser.

#### **SUSTAIN-1** (esketamin + SSRI/SNRI versus placebo + SSRI/SNRI)

SUSTAIN-1 studiet er et dobbeltblindet, randomiseret relapsstudie. Studiet sammenligner effekt af fortsat esketaminbehandling med effekt af ophør af esketamin-behandling (overgår til placebo), hos patienter, der har opretholdt respons fra induktion (uge 4) til uge 16 med esketamin-behandling.

SUSTAIN-1 inkluderer både patienter overført fra TRANSFORM-1 og -2 og patienter, som direkte indtræder i studiet. De patienter, som indtræder direkte, gennemgår tilsvarende screenings- og induktionsfase som de patienter, der overføres fra TRANSFORM-studierne. Patienter, som har respons (defineret som  $\geq 50$  procent reduktion i MADRS samlede score fra baseline), går videre til en optimeringsfase på 12 uger. Ved

fortsat stabilt respons eller stabil remission randomiseres patienter herefter (1:1) til placebo (n = 145) eller fortsat esketamin (n = 152) begge dele i kombination med samme antidepressiva, som blev givet i induktions- og optimeringsfasen. Denne fase er blindet og kaldes vedligeholdelsesfasen. Varigheden af denne fase er individuel og vil afhænge af, hvornår patienten er indtrådt i studiet, og hvornår der opleves et tilbagefald (relaps). Denne fase forløber, indtil et tilstrækkeligt antal studiedeltagere oplever tilbagefald baseret på statistiske styrkeberegninger.

Det primære endepunkt for SUSTAIN-1 er tid til tilbagefald for patienter i stabil remission efter behandling med esketamin i tidligere faser. De sekundære endepunkter er: 1) tid til tilbagefald for patienter med stabilt respons efter behandling med esketamin i tidligere faser, og 2) ændring i baseline fra start vedligehold til slut vedligehold i MADRS, PHQ-9, CGI-S, GAD-7, EQ-5D-5L og SDS.

### 5.1.2 Studie- og populationskarakteristika

Baselinekarakteristika, betydende afvigelser i studierne og overførbare til danske forhold gennemgås i det følgende.

#### *Baselinekarakteristika*

Fremgår af tabel 3. Baselinekarakteristika adskiller sig ikke nævneværdigt mellem studierne, hvad angår MADRS-score, køn, antal tidligere behandlinger og antal klasser af antidepressiva behandlet med forud for studiedeltagelse. Med undtagelse af TRANSFORM-3, hvor studiepopulationen udgøres af en ældrepopulation, er der ydermere ingen nævneværdig forskel på den gennemsnitlige alder for studiedeltagere. Forskelle i baselinekarakteristika består af varighed af den indeværende depressive episode (ca. 200 uger i TRANSFORM-1 vs. ca. 115 uger i TRANSFORM-2 og 216 uger i TRANSFORM-3, SUSTAIN-1 132 uger).

#### *Kriterier for inklusion og eksklusion*

Kriterierne for inklusion for alle studierne anses af fagudvalget at være selektive, idet patienter med somatiske komorbiditeter og andre psykiatriske komorbiditeter er ekskluderet. Studiepopulationerne afspejler herved ikke majoriteten af patienter i dansk klinisk praksis.

#### Psykiatriske komorbiditeter

Den endelige ansøgning indeholder en oversigt (tabel 35) over de almindelige psykiatriske komorbiditeter, der er registreret i TRANSFORM-studierne og i SUSTAIN-1-studiet. Oversigten omfatter angstlidelser og posttraumatisk stresssyndrom (PTSD), som blev registreret igennem diagnostiske interviews udført under første screeningsbesøg. Andelen af angstlidelser og PTSD i studierne er i overensstemmelse med, hvad der kan forventes i den danske population. Fagudvalget finder dog, at patienter i dansk klinisk praksis har yderligere og betydelige psykiatriske komorbiditeter, som ikke er repræsenteret i studiepopulationerne, blandt andet som følge af nedenstående eksklusionskriterier:

- igangværende eller tidligere DSM-5 diagnose for psykotiske tilstande
- MDD med psykose
- bipolar sygdom og lignende
- igangværende *obsessive compulsive disorder* (OCD)
- intellektuel disability (DSM-5 diagnostiske koder: 317, 318.0-2, 315.8, 319)
- autisme
- borderline personlighedsforstyrrelse
- antisocial personlighedsforstyrrelse
- histrionisk personlighedsforstyrrelse

- narcissistisk personlighedsforstyrrelse
- positiv urinprøve for udvalgte narkotika, herunder cannabinoider

Fagudvalget vurderer, at flere psykiatriske komorbiditeter typisk medfører en mere behandlingsresistent depression, og at tilstedeværelsen af psykiatriske komorbiditeter er mere reglen end undtagelsen for den aktuelle patientpopulation. Her fremhæver fagudvalget især komorbid angstlidelse.

I forlængelse heraf finder fagudvalget det også problematisk for generaliserbarheden, at almindelige somatiske komorbiditeter optræder som eksklusionskriterier herunder bl.a. hjerteproblemer, ukontrolleret forhøjet blodtryk etc.

Fagudvalget bemærker desuden at tidligere non-response til ECT er eksklusionskriterie. Dette kan være problematisk, fordi mange danske behandlingsrefraktære patienter vil have prøvet ECT tidligere uden effekt.

De stramme inklusions-/eksklusionskriterier kan også ses ved, at blot omkring 30-50 % af de screenede patienter bliver randomiseret.

Fagudvalget vurderer at ved anvendelse af de stramme kriterier for inklusion, afspejler populationen i studiet i mindre grad de patienter, der er i klinisk praksis.

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

Varighed af indeværende depressive periode kan være kort (6 uger, se baselinekarakteristika) 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. Opgørelser af varighed som medianværdier havde givet et bedre sammenligningsgrundlag. 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. 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 begrænsede og mener, at det er usandsynligt, at patienter, der alene på baggrund af to tidligere behandlingsforsøg med to antidepressiva, vil blive vurderet behandlingsresistente i en klinisk kontekst. Disse vil mere sandsynligt repræsentere patienter, som ikke har haft mulighed for at blive behandlet effektivt, eller hvor betydende komorbiditet ikke er erkendt. Fagudvalget beskriver, at patienter typisk behandles med forskellige antidepressiva, til der opnås en partiel eller absolut effekt, men bemærker at der i øvrigt ikke er en forudbestemt behandlingsalgoritme for den aktuelle population. Behandlingen bestemmes individuelt og ofte ud fra effekt og tolerabilitet samt patientpræferencer. Dette stemmer overens med den fleksible behandling (dosis og interval), som gives til patienterne i studierne vedr. esketamin. Fagudvalget fremhæver andre relevante behandlinger som psykoterapi og ECT, som også typisk vil kombineres med antidepressiva.

#### *Samtidig behandling med oral antidepressiva*

I esketaminstudierne opstartes nye antidepressiva samtidig med opstart af esketamin. Fagudvalget finder, at igangsættelse af to nye behandlinger (uafhængigt af hvilken behandling) simultant, som gjort i esketaminstudierne, er problematisk, idet det bliver uklart, hvorvidt effekterne hos den enkelte patient – gavnlige eller negative – kan tilskrives antidepressiva, esketamin eller en kombination af disse. Fagudvalget 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 et 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, som tidligere fik 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.

**Tabel 3. Population og baselinekarakteristika. Oplysninger fra den endelig ansøgning og EPAR.**

	TRANSFORM-1 (n = 342)	TRANSFORM-2 (n = 223)	TRANSFORM-3 (n = 137)	SUSTAIN-1 (n = 297)
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 <sup>i</sup> -53]
Alder, år (mean (SD))	46,3 (11,9)	45,7 (11,89)	70,0 (4,52)	46,1 (11,10)
Kvinder, n (%)	241 (70,5)	138 (61,9)	85 (62,0)	193 (64,8)
Varighed af nuværende depressive episode, uger, mean (SD) [range]	202,9 (290,24) [6-2288]	114,6 (15,96) [ikke oplyst]	215,8 (341,71) [ikke oplyst]	132,2 (209,18) [9-1248]
Antal tidligere behandlinger med antidepressiva, n (%) <sup>*</sup>				
1	27 (12,1)	31 (9,1)	21 (15,3)	208 (70,0)
2	123 (55,2)	174 (51,2)	63 (46,0)	
3	46 (20,6)	94 (27,6)	30 (21,9)	87 (29,3)
4	20 (9,0)	34 (10,0)	16 (11,7)	
5	4 (1,8)	6 (1,8)	5 (3,6)	
6, 7, 8 eller 9	≤ 1 % i hver kategori	≤ 1 % i hver kategori	≤ 1 % i hver kategori	
Generelle klasser OAD, indeværende episode, n (%) <sup>**</sup>				
1	49 (22,0)	75 (21,9)	32 (23,4)	Ikke oplyst
2	134 (60,1)	208 (60,8)	79 (57,7)	Ikke oplyst
Flere end 2	40 (17,9)	59 (17,3)	26 (19,0)	Ikke oplyst

<sup>\*</sup> Patienter i induktionsfasen havde fejlet på mindst to antidepressiva (1 retrospektiv og 1 vurderet i screeningsfasen). Non-respons var i studiet defineret som ≤ 25 % forbedring målt i mindst 6 uger i løbet af den aktuelle episode frem til screeningstart. <sup>\*\*</sup>Generelle klasser: Monoaminoxidaseinhibitorer (MAOI'er), tricykliske antidepressiva; serotonin og noradrenalin genoptagelsesinhibitor (SNRI); selektiv serotonin-genoptagelsesinhibitor (SSRI); eller andre. <sup>\*\*\*</sup> Varighed: Behandlingsvarigheden for igangværende antidepressiva ved screening (eller antidepressiva taget frem til en uge inden screening). Ved behandling med flere præparater ved screening blev behandlingsvarigheden af det antidepressiva, der var behandlet med i længst tid, inkluderet i opgørelsen. <sup>i</sup>En enkelt patient havde et dramatisk fald efter screeningperioden og frafaldt efter induktionsfasen.

## 5.2 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

Der er nedgraderet for risk of bias grundet mangelfuld blinding. Der er nedgraderet for indirekthed, fordi populationer er kraftigt selekterede.

Evidensens kvalitet ved 4 uger er meget lav.

Evidensens kvalitet ved 6 måneder kan ikke vurderes, hvilket reducerer den samlede evidenskvalitet.

Samlet anses evidensens kvalitet at være meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.



### 5.3 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier.

**Table 4. Results for the clinical question**

Effekt mål	Vigtighed	Måleenhed (mindste klinisk relevante forskel)	Tidshorizont	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
				Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
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	
			6 mdr.	Narrativ gennemgang	Kan ikke kategoriseres	Narrativ gennemgang	Kan ikke kategoriseres	
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.	Narrativ gennemgang	Kan ikke kategoriseres	Narrativ gennemgang	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.	Narrativ gennemgang	Kan ikke kategoriseres	Narrativ gennemgang	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	-	-	
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>			Kan ikke kategoriseres					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>			Meget lav					

CI = konfidensinterval, HR = hazard ratio, OR = odds ratio, RR = relativ risiko



## 5.4 Databehandling og analyse

I dette afsnit beskrives datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Protokollen definerer to relevante måletidspunkter (4 uger og 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.

De kliniske studier, der er medtaget i den endelige ansøgning, inkluderer fire randomiserede kliniske studier, hvoraf tre (TRANSFORM-1, -2 og -3) kombineres i en metaanalyse til at belyse effektforskellen efter 4 uger i en direkte sammenligning mellem esketamin i kombination med antidepressiva og placebo i kombination med antidepressiva. Det fjerde studie (SUSTAIN-1) anvendes til at belyse den vedvarende effekt af esketamin. Data fra SUSTAIN-1 gennemgås samlet og narrativt i afsnit 5.2.1 pga. studiedesign (relapsstudie).

Medicinrådet har foretaget følgende ændringer af beregninger og resultatfremstilling:

### *Model i metaanalyse*

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*

Til beregning af de absolutte forskelle for sammenligning mellem esketamin og placebo efter 4 uger (TRANSFORM-1, -2, og -3) har fagudvalget valgt 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. Det kan blandt andet skyldes, at populationen er så selekteret, som tidligere nævnt, en større grad af interaktion med sundhedspersonale, opstart af nyt antidepressiva samtidig med esketamin og ny administrationsform.

### *Vedvarende effekt*

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. Dette skyldes, at der ikke er indsendt data for komparator. Resultaterne fra SUSTAIN-1 gennemgås dog narrativt i afsnit 8.3, men kan ikke føre til en kategorisering af lægemidlets effekt ved 6 måneder.

Fagudvalget vil i forbindelse med den narrative gennemgang vurdere, hvilke af de tilgængelige resultater der har relevans og vil udelukkende gennemgå disse. Langtidseffekterne vurderes med følgende forbehold:

- Selektionen af patienter forud for randomisering i SUSTAIN-1.
- Det efterspurgte effektmål er vedvarende remission eller respons, 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.

### *Uønskede hændelser (kritisk)*

Effektmålet *uønskede hændelser* er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, idet de har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet. Fagudvalget fremhæver, at der må accepteres et vist

niveau af behandlingsophør, hvis den andel af patienter, som forbliver i behandling, oplever en relevant bedring.

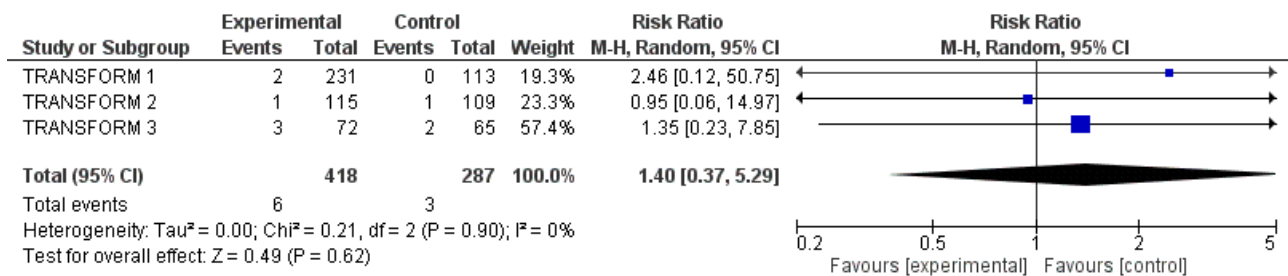
Effekt målet ønskes belyst på 3 måder kvantitativt som 1) andel, der oplever SAE'er (mindste klinisk relevante forskel: 5 %-point) og 2) andel, der ophører behandling (mindste klinisk relevante forskel: 20 %-point) til tiden 4 uger samt 3) en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og død uanset 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.

*Måletidspunkt 4 uger, alvorlige uønskede hændelser:*

Det samlede resultat fra metaanalysen efter 4 ugers behandling viser, at andelen af patienter med alvorlige uønskede hændelser er 1,4 % (6/418) hos patienter, der modtog esketamin sammenlignet med 1,0 % (3/287) hos patienter, der modtog placebo og heraf en beregnet relativ forskel på 1,40 [0,37; 5,29], se figur 5.2a. Baseret på den relative effektforskel som også fremgår af tabel 4, kan esketamin foreløbigt ikke kategoriseres vedr. alvorlige uønskede hændelser.

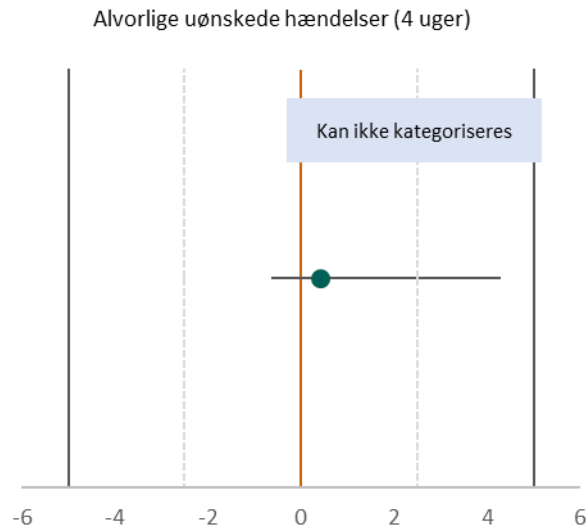
Der er ikke påvist en klinisk relevant forskel mellem esketamin og placebo for effekt målet *uønskede hændelser*. Pga. få hændelser er konfidensintervallet bredt og indeholder værdier, som kan føre til forskellige konklusioner, hvorfor den kan kliniske værdi på den relative skala ikke kan kategoriseres.

**Figur 5.2a. 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 placebo gruppen på 1,0 % beregnes den absolutte forskel til 0,4 %-point [-0,63; 4,29] flere SAE's med esketamin. Punkttestimatet 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 i figur 5.2b nedenfor.



**Figur 5.2b. 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:*

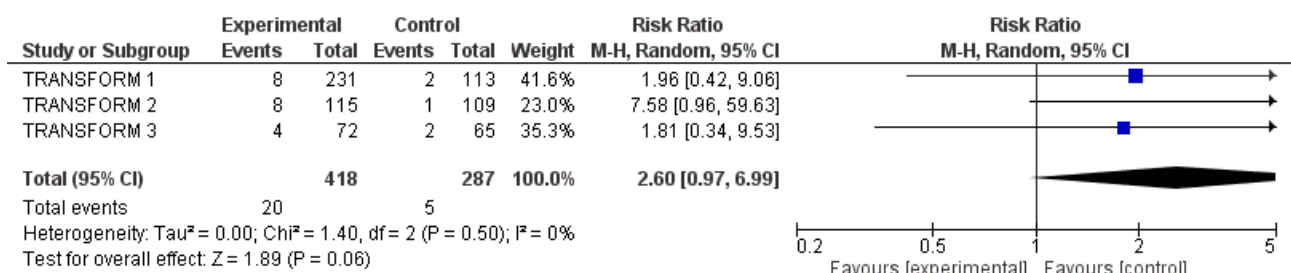
Der findes ikke tilstrækkeligt kvantitativt data, som kan bruges til kategorisering af esketamin på effektmålet alvorlige uønskede hændelser ved 6 måneder. Derfor kan værdien af esketamin ikke kategoriseres efter medicinrådets metoder ved 6 måneder.

*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 sammenlignet med 1,7 % (5/287) hos patienter, der modtog placebo og heraf en beregnet relativ forskel på 2,60 [0,97; 6,99], se figur 5.2c.

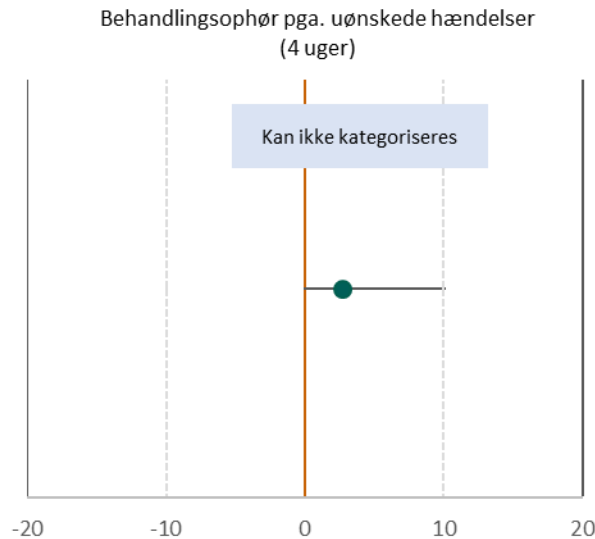
Baseret på den relative effektforskel som også fremgår af tabel 4, kan esketamin foreløbigt ikke kategoriseres vedr. behandlingsophør. Der er ikke påvist en forskel mellem esketamin og placebo. Pga. få hændelser er konfidensintervallet bredt og indeholder værdier, som kan føre til forskellige konklusioner, hvorfor den kan kliniske værdi på den relative skala ikke kan kategoriseres.

**Figur 5.2c. 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 5.2d nedenfor.



**Figur 5.2d. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingsophør 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.

*Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser, behandlingsophør og død uanset årsag, alle måletidspunkter:*

*Død uanset årsag*

Ét dødsfald er rapporteret i esketamingruppen under TRANSFORM-2: en 41-årig mand døde som følge af en færdselsulykke ca. 28 timer efter sidste dosisadministration af esketamin (84 mg, dag 16). Ingen tidligere selvmordstanker eller -forsøg er registreret for patienten, som herudover heller ikke oplevede uønskede hændelser forud for færdselsulykken. Ingen dødsfald er registreret under SUSTAIN-1. Øvrige dødsfald: Ifølge EPAR'en er der på tværs af alle fase II- og III-studier registreret 4 dødsfald ud af 1.708 studiedeltagere (0,2 %) behandlet med esketamin. Udover nævnte dødsfald som følge af en færdselsulykke er der registreret en 60-årig mand med akut respiratorisk svigt og akut hjertesvigt 113 dage inde i studiet, en 55-årig kvinde med selvmord 188 dage inde i studiet og 12 dage efter sidste dosisadministration af esketamin (begge fra det ukontrollerede sikkerhedsstudie SUSTAIN-2/TRD3004), en 41-årig mand med selvmord 45 dage inde i studiet og 20 dage efter sidste dosisadministration af esketamin (fase II, TRD2003). Herudover er der registreret tre dødsfald i et on-going ukontrolleret studie (SUSTAIN-3/TRD3008) inkl. et selvmord, et

polytraume og et myokardieinfarkt. Til sammenligning er ingen dødsfald registreret for placebogruppen, hvori der indgår 486 studiedeltagere. Eftersom observationstiden ikke er den samme, kan opgivelser omkring patienter, der behandles med og uden esketamin, dog ikke sammenlignes én til én.

#### *Alvorligt uønskede hændelser (SAE'er)*

Ansøger opgør *severe treatment emergent adverse events* (TEAE's). De hyppigst forekommende i fase III-studierne inkluderer smagsforstyrrelser, svimmelhed (vertigo og dizziness), dissociation, sedering, kvalme, træthed, opkastning og døsighed (somnia). EPAR'en angiver, at hovedparten af uønskede hændelser er milde til moderate, og de fleste ophører inden for et døgn (88,9 % i esketamingrupperne og 83,3 % i placebogrupperne sammenlagt for TRANSFORM-1 og -2). Bivirkninger (*adverse drug reactions*) til behandling med esketamin knytter sig primært til symptomer relateret til nervesystemet (64,1 %), psykiatriske symptomer (46,1 %) og mave-tarm-symptomer (32,2 %).

SUSTAIN-1 rapporterer følgende for *severe* TEAE'er:

- Induktionsfasen: 10,1 % patienter i esketamingruppen (direkte indtrådte patienter)
- Optimeringsfasen: 7,5 % patienter i esketamingruppen (direkte indtrådte + overførte patienter)
- Vedligeholdelsesfasen: 7,9 % patienter i esketamingruppen vs. 4,1 % patienter som randomiseres til placebo (direkte indtrådte + overførte patienter)

Incidensen af *severe* TEAE'er i SUSTAIN-1 er tilnærmelsesvis lige frekvent i esketamingruppen i de forskellige studiefaser, men næsten halveres ved skift til placebo i vedligeholdelsesfasen.

#### *Behandlingsophør grundet uønskede hændelser*

Behandlingsophør som følge af TEAE'er optræder hyppigere i esketamingruppen (4,6 % vs. 1,4 % i TRANSFORM-1 og -2; 5,6 % vs. 3,1 % i TRANSFORM-3). Behandlingsophør som følge af TEAE'er specifikt for SUSTAIN-1 er 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 randomiseres til placebo (direkte indtrådte patienter + overførte patienter). Behandlingsophør skyldes forværring i depressive symptomer hos alle (7/7 patienter) samt yderligere for patienter, der fortsætter behandling med esketamin; angst og confusional state/forvirring (3/4 patienter). Ifølge sikkerhedsstudiet SUSTAIN-2/TRD3004 er den overordnede rate for behandlingsophør efter op til et års behandling med esketamin lig 9,5 %. De typiske TEAE'er, der ligger til grund for behandlingsopgør, er, på tværs af fase III-studierne og i rækkefølge af hyppighed: angst, depression, forhøjet blodtryk, svimmelhed, suicidal ideation, dissociation og kvalme.

#### *Beskrivelse af udvalgte hændelser*

*Dissociative symptomer.* På tværs af alle fase II- og fase III-studier er dissociative symptomer den hyppigst forekommende uønskede hændelse og optræder hos 12,5-27,6 % ved behandling med esketamin. Dissociative symptomer forekommer ikke i placebogruppen. Herudover observeres jf. EPAR'en dosisafhængige effekter af esketamin på dissociative symptomer.

Det almindelige forløb er en stigning i totalscoren målt med *Clinician Administred Dissociative States* (CADSS, range: 0-92 point), der typisk falder indenfor 1,5 time til baselineniveau. Den maksimale middelværdi på tværs af fase II- og fase III-studier overstiger ikke 10 point på CADSS, og i både TRANSFORM-studierne og SUSTAIN-1 observeres et gradvist fald over gentagen administration af esketamin. Symptomerne er af forbigående og milde til moderate af karakter. Intense dissociative symptomer beskrives hos færre end 4 % på tværs af studier og er ifølge EPAR'en ikke alvorlige. I SUSTAIN-2/TRD3004 udgør dissociative symptomer 1,9 % af alle *severe* TEAE'er og dermed den hyppigst forekommende *severe* TEAE.

*Angst.* Ifølge EPAR'en optræder angst (bredt defineret) i højere grad i esketamingruppen sammenlignet med placebogruppen hos voksne (9,0 % vs. 5,4 % i TRANSFORM-1 og -2, og 12/152 (7,9 %) vs. 5/145 (3,4 %) i vedligeholdelsesfasen af SUSTAIN-1). Det modsatte er tilfældet hos de ældre (esketamin overfor placebo, 4,2 % vs. 7,7 % i TRANSFORM-3). Vurderet ud fra det ukontrollerede sikkerhedsstudie SUSTAIN-2/TRD3004 er der umiddelbart ikke en stigning i tilfælde af angst over tid. Studiet rapporterer angst hos 9,0 % i esketamingruppen. Ifølge EPAR'en 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 under 2 % på tværs af alle studier.

*Psykoselignende symptomer.* Ingen psykose er observeret på tværs af fase II- og fase III-studierne, og generelt er de psykoselignende symptomer, der er registreret med *Brief Psychiatric rating Scale* (BPRS, range: 0-24 point), væk indenfor 1,5 time efter administration. Andelen af patienter med en totalscore  $\geq 3$  point på BPRS er væsentlig større i esketamingruppen sammenlignet med placebo i fase III-studierne (op til 28,1 % vs. 1,8 % i TRANSFORM-2/TRD3004), uden at det er tydeligt, hvilken klinisk betydning det har.

*Selvmodstanker.* Selvmordstanker er målt med C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*). I TRANSFORM-studierne er selvmordstanker ved baseline rapporteret hos 17,1 % til 25,3 % i esketamingruppen og 16,9 til 27,0 % i placebogruppen, og optræder derfor kun hos omtrent  $\frac{1}{4}$  af patienterne ved indtræden i studierne. I alle fase III-studier er der ikke en nævneværdig forskel mellem grupperne i forhold til raten af mindst et tilfælde suicidal ideation for patienter, der ikke har selvmordstanker ved baseline (nul point i C-SSRS). I SUSTAIN-1 observeres højere C-SSRS score hos nogle patienter uden dog at nå skæregrensen for selvmordstanker: 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. esketamingruppen og patienter, der randomiseres til placebo (direkte indtrådte + overførte patienter). For patienter på tværs af fase III-studierne, der ikke har selvmordstanker ved baseline, men oplever forværring, er der ingen nævneværdig forskel mellem grupperne. For patienter på tværs af fase III-studierne, der har en positiv score for selvmordstanker ved baseline, udviser fem patienter (alle i esketamingruppen) selvmordsrelateret adfærd. I alt ti patienter i fase III-studierne er registreret med selvmordsrelateret adfærd (bestemt ved en score på 6-10 point, C-SSRS) - alle med en livslang historik for samme. I sikkerhedsstudiet SUSTAIN-2/TRD3004 rapporteres, at selvmordstanker optræder hos 5,2 % af patienterne. Alvorlige selvmordstanker udgør under 1 % af disse.

*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 mean ændring i blodtryk nås typisk indenfor 40 minutter efter administration og falder til udgangspunktet indenfor 1,5 time.

På tværs af fase III-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 placebogruppen) med undtagelse af ældrepopulationen i TRANSFORM-3, hvor 11,1 % i esketamingruppen (vs. 6,2 % i placebogruppen) oplevede forbigående forhøjet blodtryk. På tværs af fase III-studierne er få tilfælde af blodtrykstigninger eller hurtig puls (takykardi) af alvorlig karakter og leder typisk ikke til behandlingsophør.

Mellem 90 %-100 % forhøjet blodtryk optræder på administrationsdagen i alle fase III-studier. 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 placebogruppen optræder.



Esketamin er kontraindiceret hos patienter, hvor en stigning i blodtrykket eller intrakranielt tryk udgør en alvorlig risiko. Det gælder bl.a. patienter med aneurismal 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.

### Samlet vurdering af effektmålet uønskede hændelser:

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

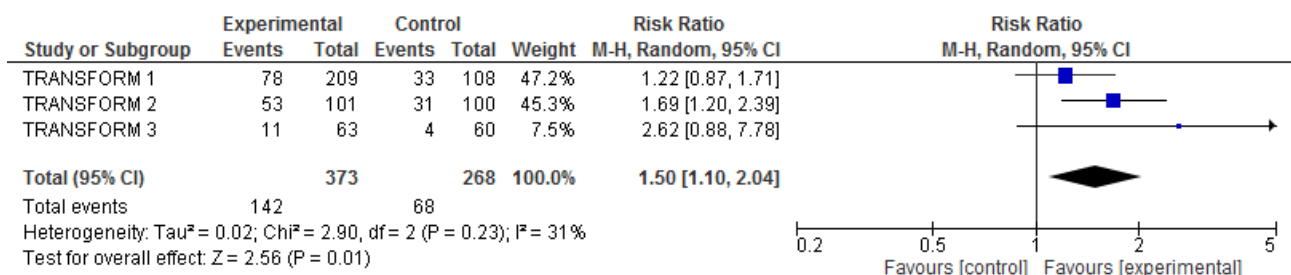
Fagudvalget vurderer, ud fra den narrative gennemgang af data fra studier og EPAR, at der ikke er nævneværdig øget behandlingsophør grundet uønskede hændelser eller øget forekomst af dødsfald efter behandling med esketamin sammenlignet med placebo. Efter dosering med esketamin skal blodtrykket revurderes efter ca. 40 minutter og efterfølgende, som det findes klinisk relevant. På grund af muligheden for sedation, dissociation og forhøjet blodtryk skal patienterne overvåges af en sundhedsperson, indtil patienten anses for at være klinisk stabil og parat til at forlade klinikken [18]. Fagudvalget fremhæver, at dissociative symptomer kan variere betydeligt i deres sværhedsgrad og finder, at graden eller omfanget af de dissociative symptomer er utilstrækkeligt beskrevet for studiepopulationerne. Selvom EPAR'en angiver, at færre end 4 % af de dissociative tilfælde har en intensiv karakter, ville detaljerede symptombilleder have været at foretrække. Fagudvalget udtrykker derfor generelt bekymring for dissociative symptomer, men også for blodtrykstigninger forbundet med anvendelse af esketamin. Især lægges vægt på, at bivirkninger ved længere tids behandling endnu ikke er tilstrækkeligt belyst. Fagudvalget finder det sandsynligt, at esketamin kan vise sig at have lignende uønskede effekter, som det ses fra studier med ketamin, heriblandt misbrugspotentiale, langtidseffekter på kognition og ketaminassocieret uropati [19,20].

### Remission (kritisk)

Effektmålet *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 esketamin, 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 5.2e).



**Figur 5.2e. 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.

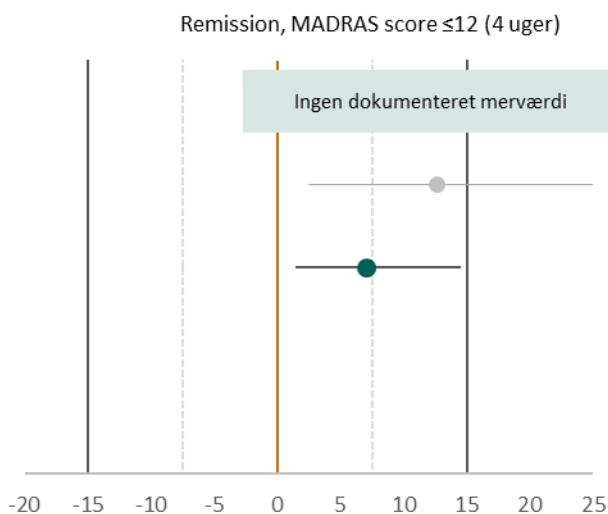
Ansøger har indsendt data for ”observed cases” fremfor ITT-populationen. Det vil sige, at missing data ikke er imputeret, hvilket også er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning. Denne fremgangsmåde kan dog i nogle tilfælde føre til en uhensigtsmæssig favorisering af behandlingsarme med mest missing data; i dette tilfælde interventionsarmen. Hvad angår effektmålet *remission* 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 fuld remission. I sensitivitetsanalysen 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.

Punktestimatet 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 effekttørrelser med en negativ værdi. Derfor er den foreløbige klinisk relevante værdi af esketamin ingen dokumenteret merværdi vedr. remission ved 4 uger.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 5.2f nedenfor.



**Figur 5.2f. Punktestimat 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.**

#### Måletidspunkt 6 måneder, remission:

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 gennemgås narrativt i afsnit 5.2.1.



### Samlet vurdering af effektmålet remission:

Fagudvalget vurderer, at esketamin aggregeret **ikke kan kategorises** 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 på 7,0 %-point har værdi for patienter med behandlingsresistent depression, selvom effekten er mindre end den mindste klinisk relevante forskel 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.

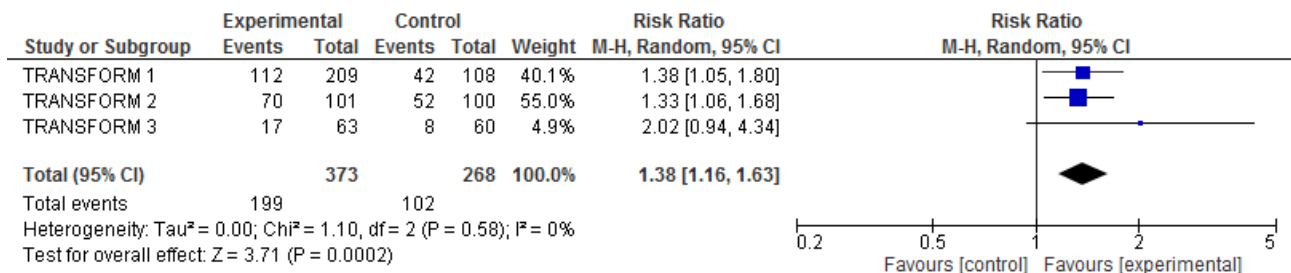
Effektmålet *remission* i SUSTAIN-1 kan ikke vurderes, da disse data ikke er opgjort separat for placeboarmen. Fagudvalget vurderer, at effekten ved 6 måneder ikke kan kategoriseres, da der ikke er tilstrækkeligt datagrundlag.

Se den samlede vurdering af data fra SUSTAIN-1 studiet i afsnit ”*Respons*” herunder.

#### *Respons (vigtig)*

##### *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 5.2g).



**Figur 5.2g. Respons. Forest plot over relativ risiko (RevMan version 5.3) af TRANSFORM-1, -2, og -3 efter 4 ugers behandling med esketamin.**

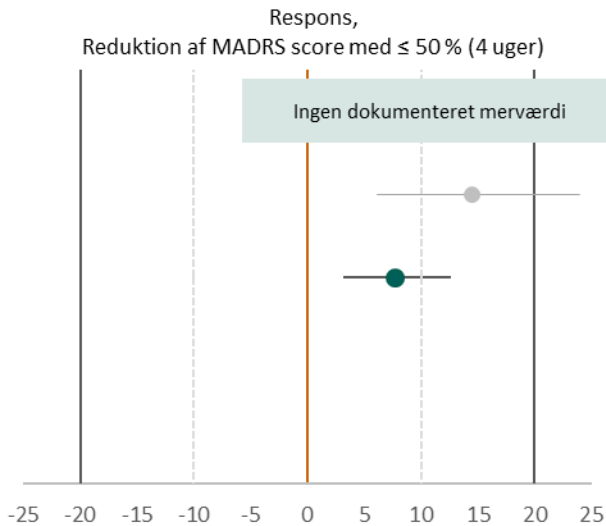
Baseret på den *relative effektforskel* kategoriseres esketamin foreløbigt med moderat merværdi vedr. respons efter 4 ugers behandling.

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 uhensigtsmæssig 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.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 5.2h nedenfor.



**Figur 5.2h. 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.**

Punktestimatet 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. respons ved 4 uger.

#### Måletidspunkt 6 måneder, respons:

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 gennemgås narrativt i afsnit 5.2.1.

#### 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 især vægt på, at behandlingsrespons sjældnere er et udtryk for en blivende effekt hos patienter med behandlingsresistent depression.

Fagudvalget vurderer, at effekten ved 6 måneder ikke kan kategoriseres, da der ikke er tilstrækkeligt datagrundlag.

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 til 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.

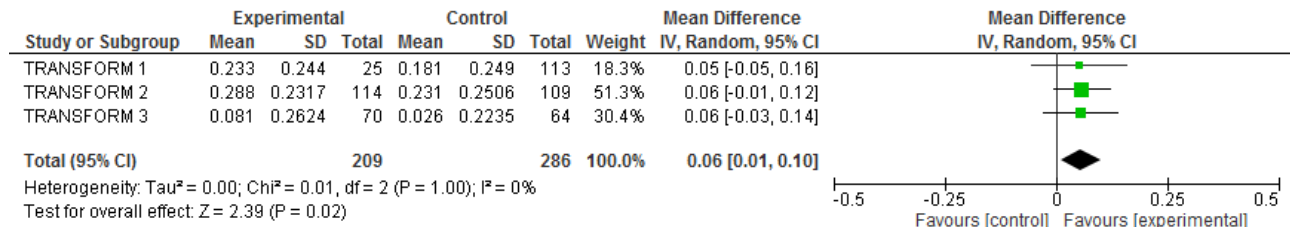
Fagudvalget vurderer, at behandlingen ikke bør seponeres efter 16 uger hos patienter, der har opnået stabilt respons eller stabil remission med esketaminbehandling, idet at der vil være større risiko for at få et tilbagefald. Fagudvalget kan på foreliggende datagrundlag ikke vurdere, hvornår behandling med esketamin kan forsøges seponeret.

*Livskvalitet (vigtig)*

*Måletidspunkt 4 uger, livskvalitet:*

Jævnfør protokollen er effektmålet *livskvalitet* opgjort som den gennemsnitlige ændring fra baseline på EQ-5D (mindste klinisk relevante forskel: 0,07 point). Der er leveret data fra de tre TRANSFORM-studier. Hændelsesraten til beregning af den absolutte forskel er hentet fra studierne.

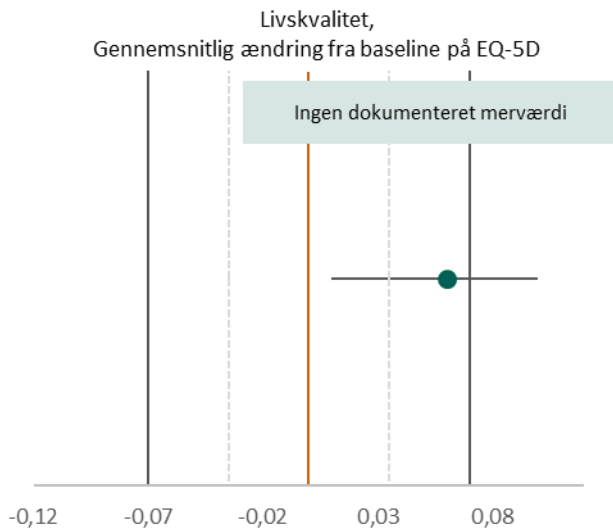
#### Livskvalitet ved 4 uger:



**Figur 5.2i. Livskvalitet. Forest plot over absolutte forskelle (RevMan version 5.3) af TRANSFORM-1, -2, og -3 efter 4 ugers behandling med esketamin.**

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (figur 5.2i). 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 5.2j nedenfor.



**Figur 5.2j. 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.**

*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. 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.

**Samlet vurdering af effektmålet livskvalitet:**

Fagudvalget vurderer, at esketamin aggregeret **ikke kan kategorises** efter Medicinrådets metoder vedr. livskvalitet, idet den længerevarende effekt ikke er tilstrækkeligt belyst. Ved 4 uger har esketamin ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet.

*Vedvarende effekter til tiden 6 måneder (gennemgang af SUSTAIN-1)*

SUSTAIN-1 er et relapsstudie, som måler på tid til relaps ved fortsat behandling med esketamin og det SSRI/SNRI, som er blevet initieret ved påstart med esketamin eller ophør med behandling (skift til placebo) efter 16 ugers behandling. Der kan fra dette studie ligeledes findes information omkring, hvor stor en andel af patienter, som er i stabil remission eller har stabilt respons efter 16 ugers behandling (4 ugers induktion og 12 ugers optimering).

Stabil remission defineres som MADRS score  $\leq 12$  i  $\geq 3$  af de seneste 4 uger. Stabilt respons defineres i studierne som  $\geq 50$  procent reduktion i MADRS samlede score fra baseline til hver måling i de sidste 2 uger af optimeringsfasen, men uden at opfylde kriterierne for stabil remission. Baseline defineres som dag 1 af induktionsfasen før den første intranasale dosis af esketamin. 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.

Tidshorisonten for den enkelte patient er tid fra randomisering til det første relaps i vedligeholdelsesfasen (op til 92 uger).

#### *Studiedesign*

I SUSTAIN-1 indgår patienter, som overføres fra TRANSFORM-1 og -2, og patienter som træder direkte ind i SUSTAIN-1 studiet. Studiet består af flere faser.

**Screeningfase 4 uger og induktionsfase 4 uger:** Direkte indtrædende patienter gennemgår først en screeningsfase på 4 uger, som er tilsvarende til screeningsfasen i TRANSFORM-studierne. Patienter, som opfylder alle inklusionskriterier, går herefter videre til en open-label induktionsfase, som består af 4 ugers esketaminbehandling med fleksibel dosering 2 gange om ugen plus antidepressiva (tilsvarende til esketaminbehandling i TRANSFORM-2).

**Optimeringsfase 12 uger:** Patienter fra TRANSFORM-1, -2 og direkte indtrædende patienter i SUSTAIN-1, som har respons eller er i remission efter 4 ugers induktionsbehandling, går herefter videre til optimeringsfasen. Patienter, som overføres fra TRANSFORM 1-2, beholder deres behandling fra TRANSFORM, og blindingen opretholdes. Alle patienters dosis af esketamin fra induktionsfasen beholdes, men doseringsfrekvensen nedtrappes til 1 gang ugentligt i de første 4 uger, herefter individuelt tilpasset til én gang ugentlig eller hver anden uge. Ved slutningen af denne fase har esketaminbehandlede patienter (både direkte indtrædende og overførte patienter) gennemgået 16 ugers behandling med esketamin og antidepressiva. Tilsvarende har de overførte placebobehandlede patienter fra TRANSFORM gennemgået 16 ugers behandling med placebo og antidepressiva.

**Vedligeholdelsesfase:** Esketaminbehandlede patienter, som var i stabil remission eller opnåede stabil respons uden remission ved slutningen af optimeringsfasen, blev i denne fase randomiseret til at fortsætte esketaminbehandling eller overgå til placebo. Patienternes dosis og doseringsfrekvens beholdes fra foregående fase og ændres ikke i denne fase. Patienter fra placeboarmene i TRANSFORM-1 og -2, som var i stabil remission eller respons, fortsatte deres behandling. Disse patienter indgik ikke i efterfølgende analyser i SUSTAIN-1-studiet, men indgik i "safety".

I vedligeholdelsesfasen var det primære effektmål *tid til relaps*. Data blev opgjort, når et tilstrækkeligt antal tilbagefald var observeret, baseret på statistiske styrkeberegninger

*Kvalitativ gennemgang af resultater fra SUSTAIN-1, der omfatter effektmålene remission og respons*

#### TRANSFORM-1:

- Esketaminbehandlede 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  $(46 + 25)/112 = 63$  % 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  $22/38 = 58$  % bevarer et respons.

#### TRANSFORM 2:

- Esketaminbehandlede 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  $(20 + 26)/70 = 66 \%$  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:

- Esketaminbehandlede patienter:
  - 273/437 havde respons efter 4 uger.
  - 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 forsat 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 forsat en effekt for hhv. 58 % og 69 % af patienterne i TRANSFORM-1 og -2 ved 16 uger.

Dermed kan man se, at der forsat 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. Samtidig kan det dog ses, at hvis man har opnået en effekt ved 4 ugers placebobehandling, er der forsat 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 der måles på tid til relaps. Både for patienter i stabil remission eller i stabilt respons ses flere tilfælde af relaps hos patienter, som stopper esketaminbehandling (remission HR: 0,49; 95 % CI, 0,29-0,84; respons HR: 0,30; 95 % CI, 0,16-0,55).

Den vedvarende effekt af esketamin kunne ifølge fagudvalget bedst have været belyst, hvis ansøger havde fortsat TRANSFORM-studierne i længere tid og med opfølgning efter endt behandling. Sådanne studier ville også 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 placebo-kontrol 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.



## 6 Andre overvejelser

### 6.1 Behandlingslængde

Der er endnu uvished om, hvor lang behandlingsvarigheden med esketamin bliver. Evidensen for terapeutiske fordele skal evalueres ved afslutningen af induktionsfasen (4 uger) for at afgøre behovet for fortsat behandling. Ansøger angiver en forventet behandlingslængde med esketamin på 9 måneder (ca. 36 uger) efter induktionsfasen (4 uger). Ved forbedring af depressive symptomer anbefaler produktresuméet fortsat behandling i minimum 6 måneder.

Behandling med antidepressiva er ofte mangeårig eller livslang, og det er uklart, om behandling med esketamin vil kurere patienterne, så de ikke længere har behov for hverken esketamin eller antidepressiva. En ny depressiv episode defineres som tilbagevendende depression efter 6 måneder med stabil remission. Fagudvalget vurderer, at der er stor risiko for nye episoder hos patienterne, der i givet fald vil skulle behandles på ny.

Fagudvalget kan ikke vurdere, hvornår behandling med esketamin kan forsøges seponeret, eller om der vil være særlige udfordringer i denne forbindelse.

Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at man allerede efter 4 uger kan vurdere, om der har været den ønskede effekt af behandling med esketamin. Dette betyder, at omkostningerne til patienter uden effekt af esketamin vil være begrænset til en kort periode, herunder eventuelle hospitals- og patientomkostninger.

### 6.2 Administration af esketamin og adhærens til behandling

Esketamin skal selvadministreres under supervision af sundhedsfagligt personale, hvilket betyder, at patienter fysisk skal indfinde sig på den klinisk 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 40 uger). Patienterne skal monitoreres i mindst en time per 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.

### 6.3 Misbrugspotentiale

Ifølge EPAR'en 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. Fagudvalget fremhæver derfor, 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).

### 6.4 Tilfælde af mani under behandling og opfølgning

To tilfælde af mani er registreret på tværs af fase II- og fase III-studierne. Begge er forbigående. Der er ikke observeret tilfælde af hypomani. Det er uklart, hvordan patienter med en udiagnostiseret bipolær lidelse vil reagere på esketaminbehandling, lige såvel som det er uklart, om et vedvarende brug af esketamin kan udløse maniske episoder på sigt.

## 6.5 Fluktuation i remission og respons-score under behandling og opfølgning

Der er ikke leveret tilstrækkelig information til at belyse fluktuationer i remission- og respons-score. Ansøger har angivet data med *last observation carried forward*, som ikke anses at være retvisende for den efterspurgte information.

## 7 Fagudvalgets konklusion

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. Baggrunden herfor er, at den længerevarende effekt ikke er tilstrækkeligt belyst. Samtidig er det data, som ligger til grund for kategoriseringen baseret på selekterede patienter, som ikke afspejler dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer, at esketamin i kombination med SSRI eller SNRI kan have en gavnlige kortidseffekt 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. Der er dog usikkerhed omkring effekten af at stoppe esketamin efter længere tids behandling. Det er ikke undersøgt, om patienter, som har opnået en forbedring af deres symptomer, kan forvente, at denne effekt er vedvarende efter seponering af esketamin. Fagudvalget udtrykker samtidig bekymring for længerevarende og irreversible bivirkninger, som endnu ikke er tilstrækkeligt belyst samt det misbrugspotentiale, som er forbundet med anvendelse af lægemidlet.

Den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens fremgår af tabel 4.

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. Den gruppe, som fagudvalget vurderer, esketamin er relevant til, er en særligt sårbar patientgruppe, som ikke er tilstrækkeligt repræsenteret i studierne. Der er dog patienter, som har prøvet adskillige alternativer som TCA, monoaminoxidasehæmmere (Isocarboxazid = Marplan), augmentering med lithium, quetiapin eller psykostimulantia, ECT og hvor det derfor kan være relevant at forsøge med esketamin. Disse patienter har stort behov for alternative behandlingsmuligheder, og fagudvalget vurderer, at det hos disse patienter vil det være relevant at gøre et forsøg med esketamin. Fagudvalget vurderer, at behandlingen forudsætter, at patienten er grundigt udredt forinden bl.a. mht. flg. 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?
- Har man udelukket bivirkninger ved andre medikamenter, som patienten modtager?
- Har compliance været sikret i tilstrækkelig grad ved de hidtidige behandlingsforsøg?
- Har man udelukket farmakokinetiske interaktioner og genetiske polymorfismer?

Herudover bør følgende behandlinger være forsøgt (eller er udelukket):

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

Ved alvorlige bivirkninger eller manglende respons efter 4 uger bør lægemidlet seponeres.



## 8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget har derfor ikke taget stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

## 9 Referencer

1. Ellervik C, Kvetny J, Christensen KS, Vestergaard M, Bech P. Prevalence of depression, quality of life and antidepressant treatment in the Danish General Suburban Population Study. *Nord J Psychiatry*. 2014;68(7):507–12.
2. Janssen-Cilag A/S. Foreløbig ansøgning til Medicinrådet vedr. Spravato (esketamin). 2019.
3. Gronemann FH, Jorgensen MB, Nordentoft M, Andersen PK, Osler M. Incidence of, Risk Factors for, and Changes Over Time in Treatment-Resistant Depression in Denmark. *J Clin Psychiatry*. 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. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;374(9690):609–19.
8. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RMA. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*. 1994;31(4):281–94.
9. 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.
10. 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.
11. Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol*. 2015;95(2):81–97.
12. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2018;175(7):620–30.
13. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):139–48.
14. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G, et al. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry*. 2016;80(6):424–31.
15. Andrade C. Ketamine for depression, 3: Does chirality matter? *J Clin Psychiatry*. 2017;78(6):e674–7.
16. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB, et al. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression. *Am J Psychiatry*. 2015;172(10):950–66.
17. Nemeroff CB. Ketamine: Quo Vadis? *Am J Psychiatry*. 2018;175(4):297–9.

18. Spravato: EPAR - Product information. 2019;
19. Castellani D, Pirola GM, Gubbiotti M, Rubilotta E, Gudarù K, Gregori A, et al. What urologists need to know about ketamine-induced uropathy: A systematic review. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(4):1049–62.
20. 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.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende behandlingsresistent depression hos voksne

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
--

## 11 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	22. juni 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 12 Bilag 1: Evidensens kvalitet

### 12.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

	<b>Risiko for bias i randomiseringsprocessen</b>	<b>Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)</b>	<b>Manglende data for effektmål</b>	<b>Risiko for bias ved indsamlingen af data</b>	<b>Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres</b>	<b>Overordnet risiko for bias</b>
TRANSFORM-1	lav	forbehold	forbehold	forbehold	lav	forbehold
TRANSFORM-2	lav	forbehold	lav	forbehold	lav	forbehold
TRANSFORM-3	lav	forbehold	lav	forbehold	lav	forbehold

## 12.2 GRADE-profil

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	esketamin	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>	Alvorlig <sup>d</sup>	Ingen	209	286		0,06 point [0,01; 0,10]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
<p><i>CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio</i></p> <p><i>a. Der er nedgraderet for RoB, idet der er fare for afblinding i studiet grundet esketamins dissociative effekter.</i></p> <p><i>b. Der er betydelig indirekthed i forhold til den danske population pga. studierne in-/eksklusion kriterier</i></p> <p><i>c. Der nedgraderes for evidensens kvalitet ét niveau pga. unøjagtighed, da usikkerheden om det relative effektestimat kan føre til forskellige konklusioner.</i></p> <p><i>d. Der er nedgraderet ét niveau, da kriteriet for optimal information size ikke er opfyldt.</i></p>												