

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende esketamin til kortvarig behandling af voksne med moderat til svær depressiv episode med akut øget selvmordsrisiko



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	17. marts 2021
------------------	----------------

Dokumentnummer	110839
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Introduktion	4
2.1	Moderat til svær unipolar depression	4
2.2	Esketamin.....	5
2.3	Nuværende behandling	6
3.	Kliniske spørgsmål	7
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Effekt mål.....	8
3.3.1	Måletidspunkter	9
3.3.2	Kritiske effekt mål.....	9
3.3.3	Vigtige effekt mål.....	10
4.	Litteratursøgning	12
5.	Den endelige ansøgning	13
6.	Evidensens kvalitet	15
7.	Andre overvejelser	16
8.	Relation til behandlingsvejledning	16
9.	Referencer.....	17
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
11.	Versionslog.....	21
12.	Bilag	22

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 17. marts 2021



1. Begreber og forkortelser

CGI-SR-I:	<i>Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk</i>
CGI-SR-LT:	<i>Clinical Global Impression of Long Term Suicide Risk</i>
CGI-SS-R:	<i>Clinical Global Impression-Severity of Suicidality - Revised</i>
ECT:	Elektrokonvulsiv terapi
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
FoST:	<i>Frequency of Suicidal Thinking</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10:	<i>International Classification of Diseases and Related Health Problems-10</i>
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MADRS:	<i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>
MDD:	<i>Major Depressive Disorder</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMDA:	N-methyl-D-aspartat
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RR:	Relativ risiko
SIBAT:	<i>The Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SNRI:	Serotonin-/noradrenalingenoptagelseshæmmer
SSRI:	Serotoningenoptagshæmmer



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Janssen-Cilag, som ønsker, at Medicinrådet vurderer esketamin (Spravato®) i *tillæg til antidepressiva til hurtig reduktion af selvmordsrisiko hos voksne med moderat til svær depressionsepisode* (godkendt indikation). Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 18. december 2020. Janssen-Cilag fik forhåndsgodkendelse (*positive opinion*) i EMA den 10. december 2020.

2.1 Moderat til svær unipolar 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 65,3 % af disse, svarende til ca. 72.400 voksne individer, bliver diagnosticeret og kan komme i behandling [2]. En mindre andel vil have særsilt behov for akut behandling med hurtigindsættende virkning på depressive symptomer, fordi de udviser alvorlig selvmordsadfærd. Fagudvalget anslår, at dette omfatter 1.000-2.000 voksne individer om året, som vil være mulige kandidater til kortvarig behandling med esketamin. En mindre andel af disse vil dog i praksis ikke blive tilbudt behandlingen, fordi de er særligt sårbare (typisk ved høj alder i kombination med somatisk komorbiditet) eller pga. misbrug, psykiatrisk eller somatisk komorbiditet i øvrigt.

Depression præsenterer sig typisk med symptomer som nedtrykthed og nedsat energi over længere tid, manglende selvværd, isolationstendens, selvbejdelse, nedsat eller øget appetit, tab af livslyst og ofte ved svær og moderat depression som selvmordstanker eller -planer [3]. I alvorlige tilfælde kan der være psykotiske symptomer i form af hallucinationer og vrangforestillinger [3]. 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 [3].

Depression diagnosticeres, jf. klassifikationssystemet *International Classification of Diseases and Related Health Problems-10* (ICD-10), ud fra en række grundliggende kriterier. Varighed samt antal og sværhedsgrad af depressive kerne- og ledsagesymptomer afgør, om der er tale om depression, og hvorvidt denne er af let, moderat eller svær grad. Depression ses ofte sammen med andre psykiske lidelser som f.eks. angstlidelser og personlighedsforstyrrelser [3,4]. Herudover er alkohol og/eller stofmisbrug også almindeligt hos patienter med svær depression [3]. Især stofpåvirkede patienter kan optræde med akut opstået selvmordsadfærd. I sådanne tilfælde bør behandlingen tilrettelægges ud fra patientens psykiske tilstand efter afrusning.



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

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

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

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

2.2 Esketamin

Esketamin (handelsnavn Spravato®) eller s-ketamin er ét af to spejlmolekyler af ketamin (s- og r-ketamin), hvor s-formen har størst specificitet [5]. Esketamin påvirker N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptoren i hjernen til at frigive mere glutamat, der bl.a. har betydning for reguleringen af affektiv og emotionel adfærd [6–8]. Esketamin har imidlertid også andre effekter på hjernen.

Esketamin kan som ketamin have dissociative effekter, der typisk giver brugeren en følelse af at forlade kroppen [5]. Andre psykotomimetiske effekter er også beskrevet. Til behandling af depression hos voksne er esketamin udviklet som en nasal formulering [2]. Den intranasale administrationsvej tillader en hurtig absorption og virkning, hvor det modsat kan tage flere uger at opnå en ønsket effekt af andre traditionelt anvendte behandlinger som f.eks. orale antidepressiva [2].



Esketamin har været administreret i kliniske forsøg som monoterapi og som add-on-terapi med antidepressiva [9–11]. Esketamin i tillæg til eksisterende eller optimeret behandling med antidepressiva er godkendt som en indikationsudvidelse til hurtig reduktion af selvmordstanker eller -adfærd hos voksne med moderat til svær depressionsepisode. Den anbefalede behandling til denne patientpopulation består af en fast dosis intranasal esketamin 84 mg to gange om ugen i fire uger i kombination med antidepressiva. Behandlingen forventes seponeret senest efter 4 uger. Fagudvalget finder, at voksne patienter med moderat til svær depressionsepisode med akut øget selvmordsrisiko kan være relevante kandidater til kortvarig behandling med esketamin.

Oprindeligt blev esketamin i kombination med SSRI/SNRI godkendt af EMA i 2019 til voksne med behandlingsresistent moderat til svær depression, som ikke har responderet på mindst to forskellige behandlinger med antidepressiva under den igangværende moderate til svære depressionsepisode. I 2020 afviste Medicinrådet esketamin som mulig standardbehandling til denne indikation, bl.a. pga. manglende evidens for langtidseffekterne.

2.3 Nuværende behandling

Ifølge den gældende behandlingsvejledning udarbejdet af Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin for medicinsk behandling af unipolær depression, behandles moderat depression (score på despressionsskala *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) 22-29) med antidepressiva eller psykoterapi, mens svær depression (MADRS 30-60) bør behandles med antidepressiva og samtaler tilpasset patientens tilstand [12]. En patient med moderat til svær depression, der er i overhængende fare for at begå selvmord, vil typisk allerede være i behandling med et eller flere antidepressiva og evt. andre psykofarmaka. For nogle patienter er der tale om en ny episode, hvor patienten skal påbegynde antidepressiv behandling. For begge situationer gælder, at patienten som udgangspunkt bliver indlagt til psykiatrisk intensivbehandling, hvor det primære mål vil være at afværge selvmordsfaren og derefter at sikre nattesøvn, som ofte vil være svært forstyrret, og reducere agitation med f.eks. antidepressiva med sederende virkning, antipsykotika eller benzodiazepiner. Desuden skal de øvrige symptomer behandles.

Ved moderat til svær depression med akut øget selvmordsrisiko er der indikation for elektrokonvulsiv terapi (ECT) [13]. Efter 1-3 ECT-behandlinger inden for en uge forventes en bedring i tilstanden, og typisk gives 8-12 behandlinger i alt, men behandlingsvarigheden varierer fra patient til patient. Patienter vil blive kontinuerligt observeret af personalet, indtil der er bedring i tilstanden. Det vil ikke altid være muligt at tilbyde ECT, og en andel af patienterne ønsker ikke behandlingen. Alternativt kan der som led i krisestyringen forsøges optimering eller ændring af patientens antidepressive behandling. I sjældne tilfælde lykkes det patienter at begå selvmord under indlæggelsen på trods af akut behandling og forebyggende tiltag.

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



3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinerådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinerådet sammenligner med (komparatorer), og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Indlagte patienter over 18 år med moderat til svær depression, hvor lægen vurderer, at der er behov for akut behandling til reduktion af selvmordsrisiko, og som ikke kan behandles med ECT, f.eks. fordi ECT er kontraindiceret, eller fordi patienten ikke har ønsket behandling med ECT.

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

Intervention

Intranasal esketamin (84 mg to gange om ugen i fire uger) i tillæg til antidepressiva.

Komparator

Intranasal placebo (to gange om ugen i fire uger) i tillæg til antidepressiva.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 2.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Indlagte patienter over 18 år med moderat til svær depression, hvor lægen vurderer, at der er behov for akut behandling til reduktion af selvmordsrisiko.

Fagudvalget ønsker desuden behandlingseffekten belyst i en subpopulation med en CGI-SS-R-score på 4 eller højere ved baseline.



Intervention

Intranasal esketamin (84 mg to gange om ugen i fire uger) i tillæg til antidepressiva.

Komparator

ECT i tillæg til antidepressiva.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 2.

3.3 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hver effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Selvmordsrisiko	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig forbedring i selvmordssymptomer på CGI-SS-R	3 point
			Andel med resolution af selvmordstanker (score på ≤ 2) på CGI-SS-R	30 %-point
			Andel med forværring (<i>deterioration</i> defineret som forværring på ≥ 1 point) af selvmordssymptomer på CGI-SS-R	5 %-point
Uønskede hændelser	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Kvalitativ gennemgang af specifikke hændelser relevante for behandling og sygdom	Ikke relevant
Respons	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel, der reducerer score fra baseline med 50 % på MADRS	20 %-point
Remission	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel, der opnår remission på MADRS	15 %-point
Depressive symptomer	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline på MADRS	3 point

*For effektmålet uønskede hændelser ønsker Medicinerådet data med længst mulig opfølgningstid. For effektmålene selvmordssymptomer, remission og respons er der flere relevante måletidspunkter, se afsnit 3.3.1

** Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinerådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.



3.3.1 Måletidspunkter

Fagudvalget ønsker effektmålene selvmordssymptomer, remission, respons og depressive symptomer opgjort efter to måletidspunkter:

- 24 timer efter første dosisadministration ud fra rationalet om, at effekten er hurtigtindsættende
- 4 uger efter første dosisadministration ud fra et klinisk rationale om, at effekten af antidepressiva kan vurderes efter fire uger.

Begge måletidspunkter vægtes lige højt, da en gavnlig effekt af behandling fordrer en akut indsættende effekt, som holder ved hos patienter, hvor den psykiske tilstand kan ændres på kort tid.

3.3.2 Kritiske effektmål

Selvordsrisiko

Patienter med akut øget selvmordsrisiko udgør en højrisikogruppe med behov for at nedbringe den overhængende risiko for, at patienten tager sit eget liv. Selvmordsrisiko udgør derfor et kritisk effektmål. Der er i Danmark ikke en landsdækkende standardiseret metode for måling af overhængende selvmordsrisiko blandt patienter med moderat til svær depression. Fagudvalget vurderer, at det er relevant at inddrage specifikke værktøjer, som bruges i forskningsøjemed, for at kunne vurdere resultaterne af de kliniske forsøg. Fagudvalget ønsker at vurdere effekten på selvmordsrisikoen ved *Clinical Global Impression-Severity of Suicidality - Revised (CGI-SS-R) Scale*. CGI-SS-R er et værktøj udviklet til at måle en klinikers indtryk af sværhedsgraden af suicidalitet. CGI-SS-R-scoren vurderes ud fra en syvpunktskala fra 0 (ingen selvmordstanker/normal) til 6 (alvorlig påhængende fare for selvmord) og bygger på den samlede information, der er tilgængelig for klinikerens. I esketamin-studierne indgår CGI-SS-R som en integreret del af modul 7 i *The Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT)*. Foruden CGI-SS-R indeholder dette modul også tre andre delelementer: *Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk (CGI-SR-I)*, *Clinical Global Impression of Long Term Suicide Risk (CGI-SR-LT)* og *Frequency of Suicidal Thinking (FoST)*. I selve kategoriseringen vil fagudvalget lægge CGI-SS-R til grund for vurderingen som anført nedenfor. Fordi værktøjer til vurdering af selvmordsrisiko er ringe valideret, vil resultatet fra CGI-SS-R blive sammenholdt med de øvrige elementer fra SIBAT modul 7 samt MADRS-subskala for *Suicidal Thoughts* (se under effektmålsbeskrivelsen for 'remission' i afsnit 3.3.3). Resultaterne fra de forskellige selvmordsskalaer vil blive inddraget i en diskussion af resultaterne og kategoriseringen baseret på CGI-SS-R.

Fagudvalget ønsker effektmålet selvmordssymptomer opgjort som:

- En forskel på den gennemsnitlige ændring fra baseline på CGI-SS-R. Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 3 point ud fra rationalet om, at patienter, der er i overhængende risiko for selvmord (score på 5 eller 6), først oplever klinisk bedring, når deres score nedbringes med mere end 2 point.



- En forskel i andelen af patienter med resolution af selvmordssymptomer, hvor resolution defineres som patienter med en score på ≤ 2 på CGI-SS-R. *Cut-off* er sat til 2 eller lavere, da dette stemmer bedst overens med den klinisk relevante skildring mellem en passiv (score på ≤ 2) eller en aktiv (score på ≥ 3) intention om at begå selvmord. Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 30 %-point.
- En forskel i andelen af patienter med forværring (*deterioration*) af selvmordssymptomer, defineret som patienter med forværring på ≥ 1 point på CGI-SS-R. Rationalet bag denne opgørelse er at sikre, at behandling med intranasal esketamin ikke i sig selv medfører en forværring af patientens symptomer. Det er velkendt, at behandling med visse antidepressiva i sjældne tilfælde kan være forbundet med en forværring i patientens selvmordstanker, så dette vil også til en vis grad kunne frygtes med intranasal esketamin. Da der er tale om patienter med en akut øget risiko, bør enhver forværring så vidt muligt undgås. Den mindste klinisk relevante forskel er på den baggrund sat til 5 %-point.

Fagudvalget betragter de tre opgørelser som komplementære – forstået på den måde, at enhver forværring altid skal holdes op imod de gavnlige effekter. Samlet set vil de tre opgørelser give et billede af intranasal esketamins effekt på selvmordsrisiko. Fagudvalget ønsker herudover ændringer i CGI-SS-R-scoren præsenteret grafisk for hver forsøgspatient over perioden fra baseline til endt opfølgning (se under afsnit 7 *Andre overvejelser*) for at vurdere, om der er bemærkelsesværdige ændringer i effekt-scorerne over tid (såkaldt spaghetti-plot).

Uønskede hændelser

Alvorlige uønskede hændelser kan have stor betydning for den enkelte patients livskvalitet. Fagudvalget lægger vægt på, at der er tale om en patientgruppe med alvorlig øget selvmordsrisiko og en behandling med et lægemiddel kendt for sine dissociative effekter, der potentielt kan forværre patienternes psykiske tilstand. Herudover omfatter de kendte effekter af esketamin eufori, som fagudvalget vurderer kan have betydning for patienter med underliggende bipolar lidelse. Fagudvalget vil foretage en kvalitativ gennemgang af specifikke hændelser, som kan forværre patientens psykiatriske tilstand, herunder dissociation, selvmordstanker og eufori, og af alvorlige uønskede hændelser som død og selvmordsforsøg. Gennemgangen vil tage udgangspunkt i publicerede studier, produktresuméer og EPAR for at vurdere, om der er forskel mellem grupperne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed.

3.3.3 Vigtige effektmål

Remission

Remission betyder, at patienten ikke længere har betydende symptomer på depression. Potentiel selvmordsadfærd er ofte afhængig af sværhedsgraden af depressionssymptomer, og derfor vurderes remission at være et vigtigt effektmål. Remission af depression måles i studierne ved, at antallet og sværhedsgraden af depressive symptomer er under et vist antal point på en given depressionsskala. F.eks. < 10 eller 12 point på MADRS. MADRS er en klinikervurderet skala med en pointscore fra $0-60$ point udviklet med det formål at være mere følsom over for de ændringer, der er forårsaget af antidepressiva, men der er en høj korrelation mellem de scorer, der opnås



med hhv. MADRS og den i Danmark mere almindeligt anvendte depressionsskala *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) [14]. Værktøjet består af 10 delelementer, der hver er scoret fra 0 (symptom er ikke til stede/normal) til 6 (alvorlig eller fortsat tilstedeværelse af symptom). En højere score angiver mere alvorlig sværhedsgrad. MADRS måler observeret tristhed, rapporteret tristhed, indre spænding og angst, søvnbesvær, appetitnedsættelse, koncentrationsbesvær, initiativløshed, svækket følelsesmæssigt engagement, depressivt tankeindhold og selvmordstanker. Værktøjet udviser høj inter-rater-pålidelighed. Den typiske '*recall*'-periode (tidsperiode, som symptomerne afdækkes for) for MADRS er 7 dage. Fagudvalget vurderer, at det for patienter med akut øget selvmordsrisiko er nødvendigt at måle symptomerne kortere tid efter dosisadministration og evt. med kortere intervaller. Som minimum forventes MADRS-score opgjort ved en '*recall*'-periode på 24 timer efter første dosisadministration (se afsnit 3.3.3).

Remissionsraten med den nuværende standardbehandling til patienter med akut øget selvmordsrisiko afhænger af en række faktorer, f.eks. behandling (medicin vs. ECT), type af depression, antal depressive episoder og komorbiditet. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andel, der opnår remission, og vurderer, at en forskel i andel, der reducerer scoren til, hvad der er beskrevet som et relativt nulpunkt svarende til ≤ 11 på MADRS [15,16] uanset udgangspunkt og opgjort ved efter 24 timer og efter fire uger, skal udgøre mindst 15 %-point for at være klinisk relevant.

Respons

For patienter med akut behov for behandling pga. selvmordtanker eller tanker om selvskaade har en bedring i behandlingsrespons (kortsigtet effekt) afgørende betydning for, at den akutte depressive tilstand bedres, indtil andre mere langsomt indsættende lægemidler eller behandlinger kan udøve effekt. Respons vurderes derfor at være et vigtigt effektmål. Respons kan ligesom effektmålet remission måles vha. MADRS-skalaen. Respons i forhold til den generelle sygdom opgøres som en halvering af symptomer målt som en reduktion i MADRS-score på mindst 50 % fra baseline. Ifølge fagudvalget ses der typisk effekt på responsraten uger efter påbegyndt behandling, da indlæggelse eller påbegyndt behandling er en meget virksom psykosocial intervention (antidepressiva inden for 4-8 uger; ECT efter 1-3 behandlinger givet inden for en uge). En positiv effekt blandt indlagte patienter behandlet med intranasal esketamin bør ifølge fagudvalget optimalt set måles op imod en placebokontrol og en aktiv kontrol. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andel, der opnår respons. Responsraten med antidepressiva efter 4-8 ugers behandling er 20 % ift. placebo [12,17]. Fagudvalget vurderer, at en forskel i andel, der opnår respons opgjort efter 24 timer og efter fire uger til begge måletidspunkter, skal udgøre mindst 20 %-point for at være klinisk relevant.

Depressive symptomer

En reduktion i depressive symptomer er i tillæg til remission (ingen betydende symptomer) og respons (halvering af MADRS-score) relevant at opgøre for at vurdere, om der er en generel bedring i den psykiatriske tilstand for hele populationen. Effektmålet depressive symptomer vurderes at være et vigtigt effektmål. Fagudvalget ønsker effektmålet depressive symptomer opgjort som en gennemsnitlig ændring fra



baseline på MADRS. En klinisk relevant gennemsnitlig ændring fra baseline på MADRS er i litteraturen beskrevet som en forskel på 2-3 point [18,19]. Fagudvalget finder, at en forskel i MADRS skal udgøre minimum 3 point for at være klinisk relevant.

4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Klinisk spørgsmål 1

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes tre studier, hvor intranasal esketamin i kombination med antidepressiva er sammenlignet direkte med placebo i kombination med antidepressiva. Der er tale om følgende studier:

- Aspire I/54135419SUI3001: NCT03039192
- Aspire II/54135419SUI3002: NCT03097133
- CR103162/ESKETINSUI2001: NCT02133001

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere.

Klinisk spørgsmål 2

Medicinrådet er ikke bekendt med studier, hvor intranasal esketamin i kombination med antidepressiva er sammenlignet direkte med ECT i kombination med antidepressiva. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål og kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.



- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.



Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, f.eks. behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tillid til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.



7. Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker ændringer i CGI-SS-R-scoren præsenteret grafisk over perioden fra baseline til endt opfølgning som spaghetti-plots for patienter med en score på 4 eller derover og for patienter med en score på 3 eller derunder for at vurdere, om der er en sammenhæng mellem behandling og ændring i selvmordssymptomer over kortere tidsintervaller og/eller på individniveau.

Ansøger bedes redegøre for, om der er specifikke uønskede hændelser, som optræder med en anden frekvens i de pivotale studier, der lægger til grund for den aktuelle population, sammenlignet med de studier, der undersøger effekten af intranasal esketamin hos patienter med behandlingsresistent depression. Særligt ønskes en vurdering af, hvilken betydning det kan have for sikkerheden, at doseringen er den højest mulige (84 mg) for den aktuelle population sammenlignet med doseringen ved behandling af behandlingsresistent depression (hhv. 28 mg, 56 mg og 84 mg), hvorfra data indikerer, at omfanget eller frekvensen af uønskede hændelser er dosisafhængig. Herudover ønskes en vurdering af mulige implikationer af høj alder.

Ansøger bedes estimere, hvor stor en andel patienter fra den aktuelle population der forventes genbehandlet, når patienter f.eks. er i en akut øget selvmordsrisiko opstået fire uger efter påbegyndt behandling med intranasal esketamin.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning udarbejdet af Medicinrådet på området.



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 til behandlingsresistent depression. 2019.
3. David Goldberg and Ian Goodyer. *The Origins and Course of Common Mental Disorders*. Bd. 1, Routledge Taylor Francis Group. 2005. 1–221 sider.
4. 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.
5. Correia-Melo FS, Leal GC, Carvalho MS, Jesus-Nunes AP, Ferreira CBN, Vieira F, et al. Comparative study of esketamine and racemic ketamine in treatment-resistant depression. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(38):e12414.
6. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016;22(3):238–49.
7. Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci*. 2012;35(1):47–56.
8. Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol*. 2015;95(2):81–97.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Videbech P et al. *Psykiatri: en lærebog om voksne psykiske*. FADL's Forl. 2014;
13. Mors O et al. *Klinisk Psykiatri*. Munksgaard. 2016;4(1).
14. Heo M, Murphy CF, Meyers BS. Relationship between the hamilton depression rating scale and the montgomery-...sberg depression rating scale in depressed elderly: A meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;
15. Montgomery S. Clinically relevant effect sizes in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1994;4:283–284.
16. Bech P, Licht RW, Stage KB, Abildgaard W, Bech-Andersen G, Søndergaard S MK. *Rating scales for affektive lidelser*. Kompendium. Psykiatr Forskningsenhed Psykiatr Sygehus Hillerød Frederiksborg Amt. 2005;



17. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;
18. Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. *Curr Med Res Opin*. 2008;
19. Hengartner MP, Jakobsen JC, Sørensen A, Plöderl M. Efficacy of new-generation antidepressants assessed with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the gold standard clinician rating scale: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2020;



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende behandlingsresistent depression hos voksne

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Poul Videbech <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Ny udpegning igangsæt</i>	Region Nordjylland
Simon Hjerrild <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Claus Havregaard Sørensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Dénes Langyel <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lars Vedel Kessing <i>Professor, overlæge</i>	Region Hovedstaden
Sidsel Arnsbang Pedersen <i>Hoveduddannelseslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Jonas Meile <i>Speciallæge i almen medicin</i>	Dansk Selskab for Almen Medicin
Klaus Martiny <i>Professor, overlæge</i>	Inviteret af formanden
Martin Balslev Jørgensen <i>Professor, overlæge</i>	Inviteret af formanden
Leni Grundtvig Nielsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Louise Dahl Wulff <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	17. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet.



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Søgestreng til PubMed:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	"Depressive Disorder, Major/therapy"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh]	Samlet søgning for populationen
#2	(major[tiab] OR treatment-resistant[tiab]) AND depressi*[tiab]	
#3	#1 OR #2	
#4	"Suicidal Ideation"[Mesh]	
#5	suicid*[tiab]	
#6	#4 OR #5	
#7	#3 AND #6	
#8	"Esketamine" [Supplementary Concept] OR "Ketamine/therapeutic use"[Mesh]	Søgetermer for interventionen
#9	esketamine[tiab] OR s-ketamine[tiab] OR spravato*[tiab] OR ketamine[tiab]	
#10	#8 OR #9	
#11	Administration, Intranasal[Mesh] OR nasal[tiab] OR intranasal[tiab]	
#12	#10 AND #11	
#13	"Electroconvulsive Therapy"[Mesh] OR "Electroshock"[MeSH]	Søgetermer for komparator
#14	(electroshock[tiab] OR electroconvulsive[tiab] OR electric shock[tiab] OR electric convulsive[tiab]) AND Therap*[tiab]	
#15	ECT[tiab]	
#16	#13 OR #14 OR #15	
#17	#12 OR #16	Intervention + komparator
#18	#7 AND #17	
#19	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR case report[ti]	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#20	#18 NOT #19	Endelig søgning



Søgestreng til CENTRAL:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	[mh "Depressive Disorder, Major"/TH]	Søgetermer til populationen
#2	[mh "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"]	
#3	((major or treatment-resistant) and depressi*):ti,ab,kw	
#4	#1 or #2 or #3	
#5	[mh "Suicidal Ideation"]	
#6	suicid*:ti,ab,kw	
#7	#5 or #6	
#8	#4 and #7	Samlet søgning for populationen
#9	(esketamine or s-ketamine or spravato* or ketamine):ti,ab,kw	Søgetermer for interventionen
#10	[mh Ketamine/TU]	
#11	#9 or #10	
#12	[mh "Administration, Intranasal"] or (nasal or intranasal):ti,ab,kw	
#13	#11 and #12	
#14	[mh "Electroconvulsive Therapy"] or [mh "Electroshock"]	Søgetermer for komparator
#15	((electroshock or electroconvulsive or electric shock or electric convulsive) and Therap*):ti,ab,kw	
#16	ect:ti,ab,kw	
#17	#14 or #15 or #16	
#18	#13 or #17	Intervention + komparator
#19	#8 and #18	
#20	NCT*:au	
#21	("conference abstract" or review):pt	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#22	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	
#23	(abstract or conference or meeting or proceeding*):so	
#24	#20 or #21 or #22 or #23	
#25	#19 not #24	Endelig søgning