

Hälsoekonomisk bedömning av Spravato (esketamin)

Nässpray

Utvärderad indikation

Spravato, i kombination med SSRI eller SNRI, är indicerat till vuxna patienter med behandlingsresistent egentlig depression som inte har svarat på minst två olika behandlingar med antidepressiva läkemedel i den pågående moderata till svåra depressiva episoden.

Datum för beslut av underlag: 2020-05-13

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Maria Eriksson (medicinsk utredare), Olof Mogard (hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist)

Kliniska experter: Mia von Euler, professor i neurologi och Hans-Peter Mofors, överläkare och specialist i psykiatri. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkeemedelsverket.

Företag: Janssen-Cilag AB

Diarienummer: 1887/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Depression är en folksjukdom med en livstidsprevalens på 36 procent för kvinnor och 23 procent för män. Av de patienter som behandlas för depression blir cirka 30 procent inte hjälpta av tillgänglig behandling. Enligt flera snarlika definitioner benämns den patientgrupp som inte svarar på minst två väl genomförda behandlingar som behandlingsresistent.
- Spravato, i kombination med selektiva serotonin återupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), är indicerat till vuxna patienter med behandlingsresistent egentlig depression som inte har svarat på minst två olika behandlingar med antidepressiva läkemedel i den pågående moderata till svåra depressiva episoden.
- Esketamin är en *N*-metyl-*D*-aspartat (NMDA) receptorantagonist, vilket betyder att den binder till glutamatreceptorn NMDA och därmed delvis blockerar receptorns funktion. Esketamin tillhör gruppen psykoanaleptika, övriga antidepressiva.
- Flera olika orala antidepressiva läkemedel bedöms vara relevanta jämförelsealternativ.
- Korttidsstudien TRANSFORM-2 visar att signifikant fler patienter når remission efter behandling med esketamin (52,5 procent) än med placebo (31,0 procent). Långtidsstudien SUSTAIN-1 visar att signifikant färre patienter återfaller i depression i esketaminarmen (26,7 procent) än i placeboarmen (45,3 procent). Samtliga patienter fick ett nytt oralt antidepressivt läkemedel vid studiestarten vilket kan bidra till studiernas höga placebo svar. Valet av nytt oralt läkemedel speglar bara delvis svensk klinisk praxis och utgör en osäkerhet när studierna översätts till svenska förhållanden.
- De vanligaste biverkningarna är yrsel, illamående, dissociation (avskiljande mellan medvetande och kropp), huvudvärk, somnolens (sömnighet/dåsighet), vertigo (form av yrsel), dysgeusi (förändrad smakupplevelse), hypestesi (känselförlust) och kräkningar.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
 - Andel som svarar på behandling och uppnår remission jämfört med jämförelsealternativet
 - Hur många patienter som antas observeras samtidigt vid administrering
- Företagets angivna pris per enhet är 2 090 kr (28 mg). Den genomsnittliga totala läkemedelskostnaden för Spravato är ca 120 000 kr per patient för ca 9 månaders behandling.
- Osäkerheten i resultaten är hög och ligger främst i antaganden om hur många patienter som observeras samtidigt av sjukvårdspersonal vid administrering och överförbarheten av resultaten i de kliniska studierna till svenska förhållanden.
- Kostnaden per vunnet QALY för Spravato bedöms vara ca 600 000 kronor och patienter vinner i genomsnitt ca 0,26 QALYs jämfört med behandling med enbart orala antidepressiva behandlingar.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag Spravato	1
1.1	Behandlingsresistent depression.....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling	3
1.4	Klinisk effekt och säkerhet av esketamin	8
2	Hälsoekonomi	18
2.1	Effektmått	19
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	22
3	Resultat	26
3.1	Företagets grundscenario.....	26
3.2	TLV:s grundscenario	29
3.3	Budgetpåverkan.....	32
3.4	Samlad bedömning av resultaten	33
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	33
5	Referenser.....	34

1 Medicinskt underlag Spravato

1.1 Behandlingsresistent depression

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation 6:2016 "Läkemedelsbehandling av depression, ångest-syndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna" [1].

"Depression tillhör de stora folksjukdomarna världen över och är en av de ledande orsakerna till ohälsa och funktionsnedsättning. Egentlig depression (unipolär) kännetecknas av en eller flera episoder med sänkt stämningsläge och/eller minskad förmåga till känslomässigt engagemang samt nedsatt funktionsförmåga inklusive nedsatt kognition. Andra vanligt förekommande symtom är känsla av värdelöshet, skuld känslor, sömnstörningar och psykomotorisk hämning eller agitation. Själv-mordstankar är vanliga och risken för fullbordat självmord är förhöjd."

I TLV:s rapport "Genomgången av läkemedel mot depression", framgår det att personer med depression har upp till två gånger så hög risk att dö jämfört med befolkningen i stort. Den förhöjda dödligheten är en konsekvens både av självmord och somatisk samsjuklighet, exempelvis cancer och hjärtkärlsjukdomar [2]. Enligt Socialstyrelsen insjuknar cirka 36 procent av kvinnorna och cirka 23 procent av männen i en depression någon gång under sin livstid [3]. Av de patienter som behandlas för depression blir cirka 30 procent inte hjälpta av tillgänglig behandling [4, 5]. Patienter som inte blivit hjälpta trots behandling med två eller flera antidepressiva läkemedel sägs vara behandlingsresistenta. Socialstyrelsens definierar behandlingsresistent depression som:

"Vid en svår behandlingsresistent egentlig depression har man prövat två olika klasser av antidepressiva läkemedel i adekvat dos under adekvat tid, och där man förväntat sig om att patienten verkligen tagit läkemedlen, men där man ändå inte fått full effekt." [3]

Läkemedelsverket har en snarlik definition av behandlingsresistent depression och definitionerna stämmer huvudsakligen överens med indikationstexten för Spravato [1, 6].

TLV:s kliniska experter påtalar att det kan finnas en skillnad i hur begreppet behandlingsresistent depression används mellan kliniker. Exempelvis är det oklart i vilken utsträckning det ställs krav på att de två orala antidepressiva läkemedlen behöver tillhöra olika läkemedelsklasser och i vilken utsträckning patienten erbjuds psykologisk behandling. Dessutom är uppföljningen av om patienten fått den dos av läkemedel som krävs för att nå en terapeutisk effekt ofta otillräcklig. För låg dos kan exempelvis bero på att patienten inte följer ordinationen eller på individuella skillnader i nedbrytning av läkemedlet. För ett objektiva mått på dos bör koncentrationen av läkemedel bestämmas i ett blodprov från patienten. TLV:s experter skriver också att "det tillhör den allmänpsykiatriska vardagen att man träffar patienter som inte har blivit bra på två antidepressiva." Sammantaget är det osäkert hur stor patientgrupp som skulle kunna bli aktuell för behandling med Spravato.

Antalet patienter med behandlingsresistent depression har undersökts i två svenska registerstudier. I Reutfors et al ingick patienter mellan 18 och 69 år som behandlades inom psykiatrisk specialistvård. Av de patienterna uppfyllde 13 procent (15 013) kriterierna för behandlingsresistent depression [7]. I studien "Treatment Resistant Depression In Stockholm", TRIST ingår patienter både ur primär- och specialistvården och studien visar att under 2017 uppfyllde 14,6 procent (15 301) av patienterna diagnosen behandlingsresistent depression [8].

1.2 Läkemedlet

Läkemedlet Spravato innehåller den aktiva substansen esketamin som är den ena av ketamins två former. Spravato godkändes i december 2019 av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i en decentraliserad procedur med Storbritannien som referensland [9]. Spravato tillhör gruppen psykoanaleptika, övriga antidepressiva medel och har ATC-kod No6AX27.

Ketamin har använts som narkosmedel sedan 1970-talet. I låg dos (0,5 mg/kg) kan ketamin ha en antidepressiv effekt. Sju av Sveriges regioner har i en praxisundersökning genomförd av SBU 2016, uppgett att ketamin använts som antidepressiv behandling i deras region [4]. I kontrast till flertalet antidepressiva läkemedel som når sin terapeutiska effekt efter någon eller några veckor är ketamin snabbverkande och kan ge effekt inom några timmar [4].

1.2.1 Indikation

Spravato, i kombination med selektiva serotonin återupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), är indicerat till vuxna patienter med behandlingsresistent egentlig depression som inte har svarat på minst två olika behandlingar med antidepressiva läkemedel i den pågående moderata till allvarliga depressiva episoden.

1.2.2 Verkningsmekanism

Ketamin är en blandning av två former av samma molekyl; R-formen arketamin och S-formen esketamin. De två formerna kallas enantiomerer och är varandras spegelbilder. Spegelbilderna har samma kemiska sammansättning men skiljer sig åt i sina farmakologiska egenskaper. Ketamin är en *N*-metyl-*D*-aspartat (NMDA) receptorantagonist, vilket betyder att den binder till glutamatreceptorn NMDA och därmed delvis blockerar receptorns funktion. Esketamin binder cirka fyra gånger starkare till NMDA receptorn än vad arketamin gör. Den starkare bindningen innebär att lägre dos krävs för terapeutisk effekt vilket möjliggör att esketamin kan administreras som nässpray [6, 9].

Den fysiologiska verkningsmekanismen bakom esketamins antidepressiva egenskaper är inte helt klarlagd. Företaget beskriver en hypotes där esketamins verkan på NMDA receptorn leder till ökade nivåer av tillväxtfaktorn, "brain derived neurotrophic factor", BDNF. För patienterna antas ökade nivåer av BDNF ha en positiv påverkan på kontaktytan mellan nervceller (synapserna). Sannolikt är flera andra proteiner och signalvägar kopplade till glutamatsignalering inblandade i esketamins antidepressiva effekt [10]. Genom att påverka glutamatsignaleringen mellan nervcellerna skiljer sig esketamin från de antidepressiva läkemedel som påverkar monoaminsystemet (serotonin, noradrenalin och dopamin), exempelvis SSRI och SNRI.

1.2.3 Dosering och administrering

Behandlingen består av två faser, induktionsfas och underhållsfas. Den behandlande läkaren behöver anpassa dosen utifrån hur den enskilda patienten svarar på behandlingen.

Följande text och tabell 1 och 2 är hämtade i sin helhet från Spravatos produktresumé [6]. "Förskrivningen av Spravato bör beslutas av en psykiatriker. Spravato är avsett för självadministrering av patienten under direkt uppsikt av sjukvårdspersonal. Ett behandlingstillfälle består av nasal administrering av Spravato och en efterföljande observationsperiod. Både administrering och den efterföljande observationsperioden ska genomföras på lämplig vårdinrättning".

Dosering

"Dosrekommendationer för Spravato visas i tabell 1 och tabell 2 (vuxna ≥ 65 år). Det rekommenderas att patienten fortsätter få samma dos i underhållsfasen som han/hon får i slutet av induktionsfasen. Dosjusteringar ska göras utifrån effekt och tolerabilitet av den tidigare dosen. Under underhållsfasen ska doseringen av Spravato individanpassas till den lägsta frekvens som bibehåller remission/svar".

Tabell 1. Rekommenderad dos för Spravato hos vuxna <65 år. (Tabellen är i sin helhet hämtad från produktresumén [6].)

Induktionsfas	Underhållsfas
<p>Vecka 1-4: Startdos dag 1: 56 mg Efterföljande doser: 56 mg eller 84 mg två gånger i veckan</p>	<p>Vecka 5-8: 56 mg eller 84 mg en gång i veckan</p> <p>Från vecka 9: 56 mg eller 84 mg varannan vecka eller en gång i veckan</p>
Evidens på terapeutisk nytta ska utvärderas i slutet av induktionsfasen för att fastställa behovet av fortsatt behandling.	Behovet av fortsatt behandling ska undersökas på nytt med jämna mellanrum.

Tabell 2. Rekommenderad dos för Spravato hos vuxna ≥65 år. (Tabellen är i sin helhet hämtad från produktresumén [6].)

Induktionsfas	Underhållsfas
<p>Vecka 1-4: Startdos dag 1: 28 mg Efterföljande doser: 28 mg, 56 mg eller 84 mg två gånger i veckan, alla dosändringar ska göras i steg om 28 mg</p>	<p>Vecka 5-8: 28 mg, 56 mg eller 84 mg en gång i veckan, alla dosändringar ska göras i steg om 28 mg</p> <p>Från vecka 9: 28 mg, 56 mg eller 84 mg varannan vecka eller en gång i veckan, alla dosändringar ska göras i steg om 28 mg</p>
Evidens på terapeutisk nytta ska utvärderas i slutet av induktionsfasen för att fastställa behovet av fortsatt behandling.	Behovet av fortsatt behandling ska undersökas på nytt med jämna mellanrum.

”Efter att de depressiva symtomen har förbättrats rekommenderas behandling i minst 6 månader [6].”

1.3 Behandling

Majoriteten av de patienter som lider av depression behandlas inom primärvården och ca 20 procent remitteras till specialistvården [3]. Resultat från registerstudien TRIST visar att 63 procent av patienter med behandlingsresistent depression behandlades inom specialistvården 2010-2018 [8]. Enligt produktresumén bör förskrivning av Spravato beslutas av en psykiatriker [6]. Läkemedelsverket arbetar för närvarande med detaljerna kring förskrivningsrätten i och med att Spravato är narkotikaklassat och det finns risk för missbruk eller felanvändning.

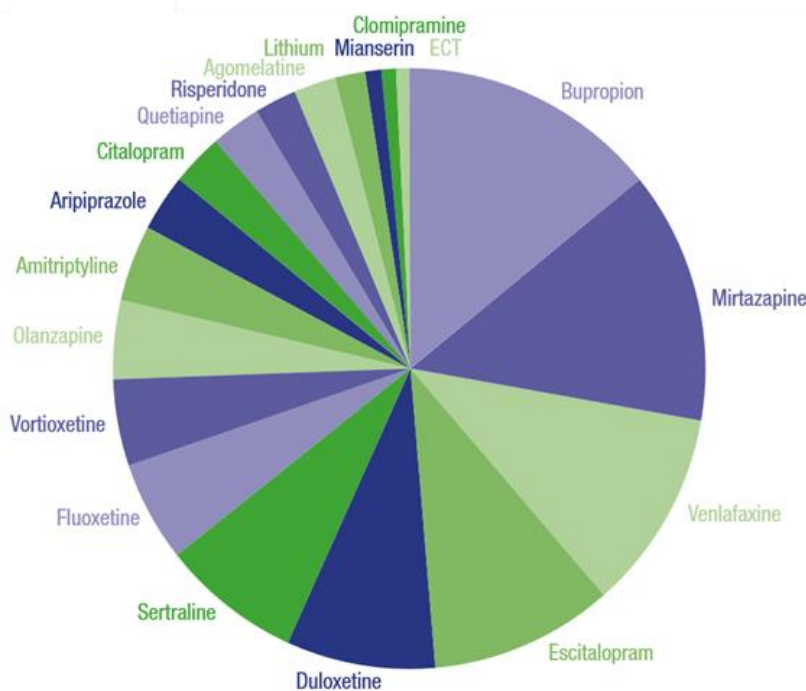
Det finns idag ett 20-tal antidepressiva läkemedel tillgängliga i Sverige och ytterligare ett antal via licensförskrivning [1]. En patient som anses behandlingsresistent kan idag rekommenderas att prova:

- Ett nytt antidepressivt läkemedel, förslagsvis av annan klass eller med bredare verkningsmekanism
- Ett tillägg till befintligt antidepressivt läkemedel:
 - Psykologisk behandling; exempelvis kognitiv beteendeterapi, KBT
 - Farmakologisk tilläggsbehandling, exempelvis litium eller ett antipsykotiskt läkemedel
 - Icke-farmakologisk behandling; exempelvis elektrokonvulsiv behandling, ECT eller repetitiv transkraniell magnetstimulering, rTMS. (rTMS är en mildare behandling än ECT och har vanligtvis inte lika god effekt men lindrigare biverkningar.)

TRIST-studien visar att 19 olika behandlingar användes för patienter med behandlingsresistent depression under 2010–2018. Enligt studien utgjorde läkemedlen bupropion, mirtazapin, venlafaxin, och escitalopram tillsammans cirka 50 procent av användningen, se figur 1 nedan. ECT och litium, som båda lyfts fram i behandlingsrekommendationerna hade en låg användningsgrad, cirka 5 procent vardera. Studieresultatet belyser att det inte finns någon standardbehandling för patienter med behandlingsresistent depression.

För att få en bild av hur patienter med behandlingsresistent depression behandlas i svensk klinisk vardag har TLV även fått utlåtanden från två kliniska experter. Dessa utlåtanden redovisas under 1.3.2 jämförelsealternativ.

De vanligaste behandlingarna 2010–2018



Figur 1. Diagram från registerstudien ”Treatment Resistant Depression In Stockholm”, TRIST [8]. Diagrammet visar de 19 behandlingar som huvudsakligen användes för patienter som bedömts som behandlingsresistenta i Stockholmsregionen 2010 till 2018.

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns ett flertal nationella och regionala riktlinjer samt behandlingsrekommendationer för depression. Socialstyrelsens nationella riktlinjer är från 2017 och en ny version är under utarbetning. Nedan kommer en kortfattad återgivning av huvuddragen i behandlingsriktlinjerna från Socialstyrelsen och Läkemedelsverket.

Socialstyrelsens riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer; vård vid depression och ångestsyndrom, 2017, ger rekommendationer om vilken behandling hälso- och sjukvården bör erbjuda.

Patienter med svår egentlig depression bör erbjudas:

Prioritet 1.

- ECT
- Behandling med antidepressiva läkemedel

Prioritet 2.

- Vid behandlingsresistent depression, litium som tillägg till antidepressiva läkemedel

Prioritet 4.

- rTMS kan erbjudas vid medelsvår till svår egentlig depression.

Socialstyrelsen ger också övriga rekommendationer vid medelsvår till svår egentlig depression:

- Tillägg med antipsykotiska läkemedel (aripiprazol, olanzapin, quetiapin eller risperidon) till befintlig antidepressivt läkemedel.
- Infusionsbehandling med tricykliska antidepressiva läkemedel
- Kombinationsbehandling, antidepressiva läkemedel och psykologisk behandling, exempelvis KBT

Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer

I läkemedelsverkets behandlingsrekommendation; läkemedelsbehandling av depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna, 2016, ges anvisningar för svårbehandlad depression. Med svårbehandlad depression avses patienter som inte svarat på två väl genomförda behandlingsförsök med antidepressiva läkemedel eller psykologisk behandling.

Optimering av läkemedelsbehandling kan ske inom primärvården. Enligt rekommendationerna bör dosökning till högsta rekommenderade dos övervägas om patienten inte förbättrats efter tre till fyra veckors behandling med antidepressivt läkemedel. Om ingen effekt uppnås efter tre till fyra veckor bör diagnosen omprövas. Om diagnosen kvarstår bör byte till läkemedel med likartad, annan eller bredare verkningsmekanism ske. Om behandlingen fortfarande inte har effekt bör en plasmakoncentrationsbestämning genomföras för att verifiera att patienten tagit läkemedlet. Även individuella skillnader i läkemedelsmetabolism kan påverka plasmakoncentrationerna av läkemedlet.

Inom ramen för specialiserad psykiatrisk vård kan mer avancerade behandlingar övervägas. Behandlingsalternativen får väljas utifrån en individuell bedömning av vad som är mest lämpligt för den enskilda patienten. Läkemedelsverket har därför inte rangordnat behandlingsalternativen.

Rekommendationsgrad B:

- Tillägg av andra generationens antipsykotiska läkemedel, SGA till behandling med antidepressivt läkemedel.
- Kombinationsbehandling, antidepressiva läkemedel och psykologisk behandling, exempelvis KBT.
- Tillägg av litium till behandling med antidepressivt läkemedel.
- Tillägg av tyreoidhormon, T₃ (liothyronin) till behandling med antidepressivt läkemedel.
- Tillägg av mirtazapin till annat antidepressivt läkemedel.

Rekommendationsgrad C:

- Tricykliska antidepressiva läkemedel, TCA eller monoaminoxidas, MAO-hämmare. MAO-hämmare kan förskrivas via licens.
- ECT, särskilt när snabb effekt är angeläget
- rTMS

Experimentell behandling med ketamin nämns i informationen som en behandling med begränsat vetenskapligt stöd [1]. I en praxisundersökning genomförd av SBU hösten 2016 rapporterade sju av 19 regioner i Sverige att ketamin används för behandling av depression. Ketamin gavs oftast som upprepade injektioner i låg dos (0,5 mg/kg). Användningen var begränsad och i ett par fall skedde användningen inom ramen för en klinisk studie [4].

1.3.2 Jämförelsealternativ

I dagsläget erbjuds behandlingsresistenta patienter en rad olika behandlingsalternativ. Alternativen kan bestå av ett antidepressivt läkemedel eller kombinationer av farmakologiska behandlingar. En farmakologisk behandling kan även kombineras med psykologisk behandling eller med icke-farmakologisk behandling, exempelvis ECT. Det finns inget enskilt behandlingsalternativ som särskiljer sig genom att ha en betydande högre användningsgrad än övriga alternativ. Baserat på resultatet från TRIST-studien, aktuella behandlingsriktlinjer och utlåtande från kliniska experter diskuteras här de behandlingar som har högst användning och/eller prioritet.

Företaget föreslår orala antidepressiva läkemedel som jämförelsealternativ till Spravato. De motiverar valet med att TRIST-studien visar att det i Sverige saknas en standardbehandling för patienter med behandlingsresistent depression.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd ska jämförelsealternativet vara den mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen. För att utgöra ett kliniskt relevant alternativ ska behandlingen användas i svensk klinisk praxis och vara i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. I stycket ovan framgår att flera olika behandlingar kan anses vara kliniskt relevanta för patienter med behandlingsresistent depression. Det saknas en tydlig behandlingstrappa och behandlingen anpassas istället efter individens behov.

Behandling med antidepressivt läkemedel har prioritet 1 i Socialstyrelsens riktlinjer. TRIST-studien visar att bupropion, mirtazapin, venlafaxin och escitalopram tillsammans stod för cirka 50 procent av läkemedelsanvändningen för behandlingsresistenta patienter i Stockholmsområdet under 2010–2018. Bupropion, mirtazapin och venlafaxin tillhör gruppen övriga antidepressiva läkemedel, ATC-koder NO6AX12, NO6AX11 och NO6AX16, och escitalopram är ett SSRI preparat med ATC kod NO6AB10. Företaget uppger att under 2017 fick cirka 20 procent av patienterna med behandlingsresistent depression bupropion och cirka 25 procent fick mirtazapin. Mirtazapin rekommenderas som tillägg till annat antidepressivt läkemedel men enligt en Cochrane-review har mirtazapin som tillägg inte visat bättre effekt än placebo [1, 11]. Trots det har mirtazapin en betydande användning i Sverige.

De fyra läkemedlen bupropion, mirtazapin, venlafaxin och escitalopram har så pass hög användning att de kan utgöra relevanta jämförelsealternativ till Spravato. Alla fyra läkemedel har generisk konkurrens vilket innebär att deras pris är jämförelsevis lågt. Baserat på rekommendationer, användningsgrad och pris bedömer TLV att de fyra läkemedlen kan utgöra relevanta jämförelsealternativ till Spravato.

I socialstyrelsens riktlinjer får andra generationens antipsykotiska läkemedel (SGA), exempelvis aripirazol, olanzapin, quetiapin och risperidon en lägre prioritet och tillhör de behandlingar som "kan erbjudas". Läkemedelsverket skriver att vissa antipsykotiska läkemedel visat en additiv antidepressiv effekt när de kombineras med antidepressiva läkemedel. Av de antipsykotiska preparaten är endast en beredningsform av quetiapin godkänd som tilläggsbehandling vid egentlig depression i Sverige [1, 3]. Användning av antipsykotiska läkemedel stöds av TLV:s experter. "Inte sällan används tilläggsbehandling med antipsykotiska läkemedel, såsom quetiapin, olanzapin och aripirazol. Detta fungerar ofta väl." Nästan 30 procent av patienterna med behandlingsresistent depression behandlades med ett antipsykotiskt preparat under 2010-2018 [8]. De antipsykotiska läkemedlen finns tillgängliga som generika vilket medför att

deras pris är jämförelsevis lågt. Baserat på rekommendationer, användningsgrad, pris och klinisk praxis bedömer TLV att ett eller flera av de antipsykotiska läkemedlen kan utgöra relevant jämförelsealternativ till Spravato.

ECT rekommenderas av både Socialstyrelsen och Läkemedelsverket och Socialstyrelsen ger behandlingen prioritet 1 för patienter med svår, egentlig depression. SBU skriver i en kommentar att av de behandlingar som användes 2017 var ECT den enda behandling som visats ge snabb antidepressiv effekt hos behandlingsresistenta patienter [4]. Den snabba effekt och symptomlindring som ECT erbjuder har betydande klinisk nytta i och med att självmordsrisken är förhöjd vid depression. Däremot beräknas bara cirka 60 procent av patienterna svara på ECT-behandlingen [4]. Baserat på den höga prioritet ECT får i behandlingsriktlinjerna och att ECT likt Spravato har potential att snabbt häva ett depressivt tillstånd har TLV övervägt ECT som ett jämförelsealternativ till Spravato. Flera faktorer talar trots det mot ECT som jämförelsealternativ.

Företaget påpekar att den huvudsakliga användningen av ECT (81 procent) sker inom slutenvården och Spravato förväntas främst användas inom psykiatrisk öppenvård. Därmed skiljer sig patientpopulationerna från varandra. Vidare uppger företaget att TRIST-studien visat att under 2017 behandlades endast 1,4 procent av behandlingsresistenta patienter med ECT [8].

TLV:s experter ser inte Spravato som en ersättningsbehandling för ECT, utan snarare är ett komplement till annan behandling som idag används vid behandlingsresistent depression. Detta baseras på att ECT antas ha särskilt stor nytta vid svår depression hos äldre ineliggande patienter, patienter med psykotisk depression eller patienter med svår depression med suicidrisk [3].

Trots den höga rekommendationsgraden bedömer TLV inte att ECT utgör ett relevant jämförelsealternativ till Spravato. Bedömningen baseras främst på att behandlingarna huvudsakligen är avsedda för olika patientgrupper och att ECT används i låg utsträckning för patienter med behandlingsresistent depression. Bedömningen stöds av utlåtandena från TLV:s kliniska experter.

Tillägg av litium till annat antidepressivt läkemedel ges prioritet 2/rekommendationsgrad B av Socialstyrelsen respektive Läkemedelsverket [1, 3]. Användningen av litium får också stöd av TLV:s experter som skriver: "Allt för sällan används litium, vilket har den högsta evidensen." Företaget invänder att litium har en väldokumenterad effekt vid bipolär sjukdom och svagare evidens för egentlig depression (unipolär), vilket Spravato är indicerat för. Enligt TRIST-studien fick cirka 4 procent av patienterna med behandlingsresistent depression litium under 2010–2018 [8]. Baserat på den låga användningen bedömer TLV att litium inte är ett relevant jämförelsealternativ till Spravato.

Både monoaminoxidas (MAO)-hämmare och tricykliska (TCA) antidepressiva nämns i riktlinjerna. Läkemedelsverket ger dem rekommendationsgrad C och i Socialstyrelsens riktlinjer tillhör TCA de behandlingar som "kan erbjudas". Deras användning får visst stöd av TLV:s experter som skriver att MAO-hämmare kan ha en god effekt vid behandlingsresistent depression men att få specialister använder dem då användningen är förenad med dietrestriktioner. TLV:s experter skriver också att TCA ibland kan vara en framkomlig väg, inte minst intravenöst anafranildropp. Företaget uppger att under 2017 fick knappt 40 patienter behandling med en MAO-hämmare. Siffran är hämtad från TRIST-studien [8]. Baserat på den låga användningen bedömer TLV att MAO-hämmare inte är ett relevant jämförelsealternativ till Spravato. Avslutningsvis tillägger TLV:s experter att det ska i sammanhanget inte bortses ifrån den tilläggseffekt som psykoterapi kan ge, framförallt KBT. Psykologisk behandling som tillägg till antidepressiva läkemedel tillhör de behandlingar som enligt Socialstyrelsens riktlinjer "kan erbjudas" och läkemedelsverket ger psykologisk tilläggsbehandling rekommendationsgrad B [1, 3]. TLV bedömer att psykologisk behandling kan utgöra en relevant tilläggsbehandling för vissa patienter med behandlingsresistent depression. Något som talar för psykologisk

behandling är att den inte är förknippad med de ibland svåra biverkningar som farmakologisk behandling innebär. I dagsläget är det oklart i vilken utsträckning behandlingsresistenta patienter får psykologisk behandling och i underlaget företaget kommit in med saknas en jämförelse mellan psykologisk behandling och Spravato.

TLV:s bedömning: TLV:s bedömning grundar sig på behandlingsriktlinjer, svensk klinisk praxis som TLV har fått kännedom om genom utlåtanden från kliniska experter, behandlingarnas användningsgrad utifrån studien TRIST och pris. TLV bedömer att bupropion, mirtazapin, venlafaxin, escitalopram och de antipsykotiska läkemedlen uppfyller kriterierna för att vara relevanta jämförelsealternativ till Spravato.

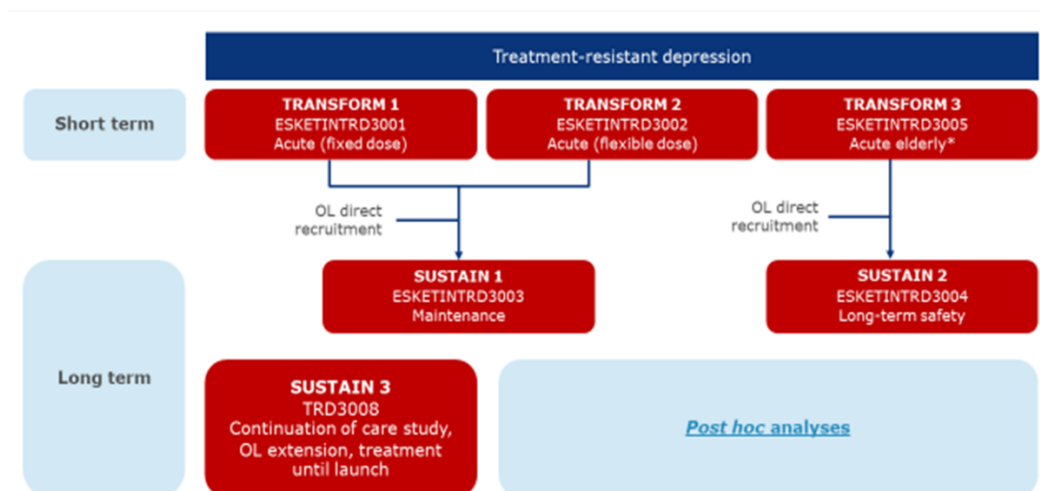
1.4 Klinisk effekt och säkerhet av esketamin

1.4.1 Kliniska studier

Företaget har genomfört ett stort antal kliniska studier. I materialet företaget kommit in med till TLV ingår sex fas III studier, varav tre korttidsstudier; TRANSFORM-1, -2 och -3 och tre långtidsstudier; SUSTAIN-1, -2 och -3. Figur 2 visar en schematisk översikt av studierna. SUSTAIN-2 och -3 är öppna studier som undersöker säkerhet och tolerabilitet av esketamin. Samtliga studier utom SUSTAIN-3, som fortfarande pågår, ingick i ansökan för Spravatos marknadsgodkännande hos EMA. EMA anser att företagets kliniska studier uppfyller de krav på upplägg och omfattning som anges i EU:s riktlinjer för studier för behandling av depression, ”Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression” [12].

Detaljer över studiernas upplägg och effektmått är sammanställda i tabell 3. Både TRANSFORM-2 och SUSTAIN-1 nådde sina primära effektmått och resultaten från de två effektstudierna ligger till grund för företagets hälsoekonomiska beräkningar. Därför kommer resultaten från TRANSFORM-2 och SUSTAIN-1 beskrivas mer detaljerat än resultaten från övriga studier.

Översikt företagets fas III studier



Figur 2. Schematisk bild över företagets fas III studier. TRANSFORM-studierna är korttidsstudier som utvärderar effekten av esketamin och placebo efter 28 dagar. SUSTAIN-1 undersöker långtidseffekterna av esketamin genom att mäta hur stor andel av patienterna som återfaller i depression under en underhållsperiod där de behandlats antingen med esketamin eller placebo. SUSTAIN-2 och 3 är båda öppna studier som undersöker säkerhet och tolerabilitet av esketamin.

Företaget meddelar att de har genomfört ytterligare fas III studier i vilka patienter med självmordstankar har inkluderats. Studierna benämns ASPIRE-1 & 2 och företaget uppger att de har ansökningar inne hos både den amerikanska läkemedelsmyndigheten, FDA och EMA om marknadsgodkännande med dessa studier som underlag. Förhöjd risk för självmord har varit ett exklusionskriterium i studierna som utgör underlaget i den här utredningen och esketamins effekt på överlevnad utvärderas inte.

Tabell 3. Sammanställning av de fas III studier som företaget kommit in med som underlag för utredningen. Samtliga studier utom SUSTAIN-3 ingick som underlag till EMA för Spravatos marknadsgodkännande. Både esketamin och placebo administreras som nässpray och samtliga patienter får förutom nässpray ett nytt oralt antidepressivt läkemedel vid studiestarten.

Studie	Studiedesign	Behandlings-Grupper	Studie-population	Utfall
Fas III korttidsstudier för att mäta effekt. Primärt effektmått: Förändring på MADRS från dag 1 till dag 28				
TRD3001 [13] (TRANSFORM-1) Fedgchin et al, 2019	Randomiserad Dubbelblind Effekt och säkerhet hos vuxna	Esk 56 mg + oral AD, n=117	Vuxna 18–64 år med TRD	Primärt effektmått: Förändring på MADRS från dag 1 till 28 Utfall 84 mg (primärt effektmått): Esketamin numeriskt bättre än placebo -1,2* (p=0,513; 95% CI) Utfall 56 mg (sekundärt effektmått): Esketamin statistiskt bättre än placebo -4,3* (p=0,017; 95% CI)
		Esk 84 mg + oral AD n=116		
		Placebo + oral AD n=113		
TRD3002 [14] (TRANSFORM-2) Popova et al, 2019	Randomiserad Dubbelblind Effekt och säkerhet hos vuxna	Esk 56 eller 84 mg, flexibel dos + oral AD n=116	Vuxna 18–64 år med TRD	Primärt effektmått: Förändring på MADRS från dag 1 till 28 Utfall: Esketamin statistiskt bättre än placebo -3,5* (p=0,017; 95% CI)
		Placebo + oral AD n=111		
TRD3005 [15] (TRANSFORM-3) Ochs-Ross, 2020	Randomiserad Dubbelblind Effekt och säkerhet hos äldre	Esk 28, 56 eller 84 mg, flexibel dos + oral AD n=72	Vuxna ≥ 65 år med TRD	Primärt effektmått: Förändring på MADRS från dag 1 till 28 Utfall: Esketamin numeriskt bättre än placebo -3,6** (p=0,052; 95% CI)
		Placebo + oral AD n=66		
Fas III långtidsstudie för att mäta effekt. Primärt effektmått: Återfall i depression mätt på MADRS i underhållsfasen				
TRD3003 [16] (SUSTAIN-1) Daly et al, 2019	Randomiserad Dubbelblind Återfallsprevention	Esk 56 eller 84 mg, flexibel dos + oral AD n=90	Vuxna 18–64 år med TRD	Primärt effektmått: Andel återfall (MADRS ≥ 22) i underhållsfasen Utfall: Andel återfall: Esketamin: 27%, Placebo: 45% Esketamin signifikant färre återfall än placebo (HR 0,49; p=0,003; 95% CI)
Fas III långtidsstudier för att mäta säkerhet och tolerabilitet.				
TRD3004 [17] (SUSTAIN-2) Wajs et al, 2020	Öppen studie	Esk 28, 56 eller 84 mg, flexibel dos + oral AD n=802	Vuxna och äldre med TRD	Jämförelsearm och primärt effektmått saknas Utvärderar säkerhet och tolerabilitet Följer patienter i upp till ett år.
TRD3006 (SUSTAIN-3) Inte publicerad	Öppen studie Pågående studie	Esk 56 eller 84 mg, flexibel dos + oral AD	Vuxna och äldre med TRD	Jämförelsearm och primärt effektmått saknas Utvärderar säkerhet och tolerabilitet Följer patienter i upp till tre år.

Esk: esketamin, TRD: "Treatment resistant depression" behandlingsresistent depression, AD: nyinsatt antidepressivt läkemedel tillhörande gruppen SSRI eller SNRI preparat, MDD: Major depressive disorder, MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale. *ANCOVA baseline-observation-carried forward (BOCF), den statistiska analysmetod som enligt EMA är mest relevant för att hantera bortfall av mätpunkter (missing data). **ANCOVA last-observation-carried forward (LOCF), statistisk analysmetod som använts i TRANSFORM-3.

Tabell 4. Övrig studier som företaget använder i sin hälsoekonomiska analys.

Två studier som används i den hälsoekonomiska analysen			
STAR*D [5] Rush et al, 2016	Amerikansk studie Omfattar 3671 patienter	Undersöker hur stor andel av patienter som når remission efter att ha genomgått ett visst antal behandlingssteg.	Resultat: Efter två genomförda behandlingar hade cirka hälften av patienterna inte uppnått remission.
TRIST [8] Lundberg et al, 2019 Publicerad som poster	Svensk registerstudie Omfattar 81572 patienter	“Treatment Resistant Depression In Stockholm” TRIST. Kartlägger de vanligaste behandlingarna för patienter med behandlingsresistent depression i Stockholmsregionen 2010-2018.	Resultat: 2017 hade 14,6% av patienterna diagnosen behandlingsresistent depression. 19 olika behandlingar utgjorde tillsammans de vanligaste behandlingsalternativen för patientgruppen.

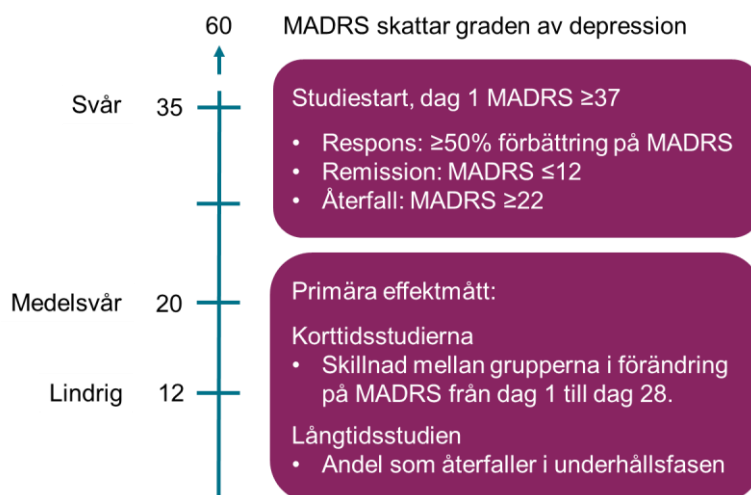
Metod

Enligt EMA är två skattningsskalor för depression generellt sett accepterade av myndigheter, Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) och ”Hamilton Depression Rating Scale, 17-item version” (HAMD) [9]. Båda skalorna används för att skatta en depressions svårighetsgrad och förändringen på skalan jämförs ofta mellan det nya läkemedlet och komparatorn/placebo. MADRS utvärderar de vanligaste symtomen för egentlig depression och rekommenderas i riktlinjerna från Socialstyrelsen och Läkemedelsverket samt av SBU [1, 3, 4].

Behandlingseffekt på Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

MADRS har en maxpoäng på 60. I studierna definieras en poäng på ≥ 35 som svår depression, en poäng på 20–35 som medelsvår depression och en poäng på ≤ 12 som lindrig depression, figur 3. MADRS används för att mäta de primära effektmåten i TRANSFORM-1, -2, och -3 samt i SUSTAIN-1.

Behandlingseffekt mätt på MADRS



Figur 3. Det primära effektmåttet i korttidsstudierna, TRANSFORM-1, -2 och -3 är skillnaden mellan gruppernas förändring på MADRS från dag 1 (studiestart) till dag 28 (studieslut). I långtidsstudien SUSTAIN-1 är det primära effektmåttet andel patienter som återfaller i depression i studiens underhållsfas. Medianvärdet för hur länge patienterna behandlades i SUSTAIN-1 var mellan 10 och 18 veckor för behandlingsarmarna.

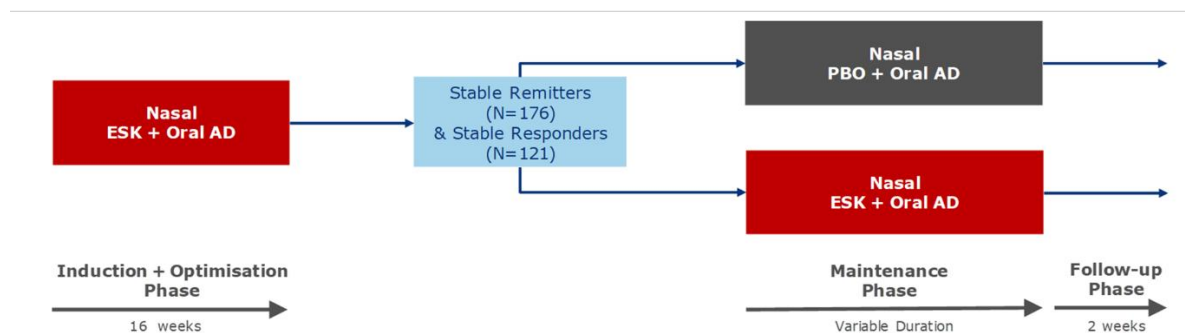
Företaget definierar effektmått i de kliniska studierna enligt:

- Respons: ≥ 50 procent förbättring från baslinje enligt MADRS vid en given tidpunkt
- Remission: MADRS ≤ 12 vid en given tidpunkt
- Återfall: MADRS ≥ 22 vid två på varandra följande bedömningstillfällen genomförda med fem till 15 dagars mellanrum, eller annan händelse som innebar försämring av hälsotillståndet, exempelvis självmordsförsök.
- Återställd: När en patient befunnit sig i remission avbrutet under minst 36 veckor.

Det primära effektmåttet i korttidsstudierna var skillnaden i förändring på MADRS mellan behandlingsarmarna från studiestarten dag 1 till studieavslutet dag 28, se figur 3. Vid studiestarten var patienternas medelvärde på MADRS ≥ 37 . Baserat på den poäng patienterna fick på MADRS dag 28 beräknades andel patienter som uppnått respons respektive remission i behandlingsarmarna. För analys av korttidsstudierna användes kovarians ANCOVA (BOCF) (baseline observation carried forward). BOCF är den statistiska analys som rekommenderas av EMA för att hantera bortfall av mätpunkter (missing data) [9]. Resultaten med p-värden redovisas i tabell 1, konfidensgraden är 95 procent.

I långtidsstudien SUSTAIN-1 var det primära effektmåttet andelen patienter som återföll i depression under en underhållsfas (maintenance phase), figur 4. Efter en 16 veckor lång initial induktions- och optimeringsfas delades patienterna in i två grupper; de som uppnått stabil remission och de som uppnått stabil respons. Stabil remission definierades som MADRS ≤ 12 under minst tre av de fyra föregående veckorna. Stabil respons definierades som ≥ 50 procent minskning på MADRS under de två sista veckorna av induktionsfasen. Patienterna randomiserades sedan till att antingen fortsätta med orala antidepressiva + esketamin-nässpray (flexibel dos) eller till att istället övergå till orala antidepressiva + placebo-nässpray.

Studieupplägg SUSTAIN-1



Figur 4. Schematisk bild över studieupplägget i SUSTAIN-1. Studien undersöker om esketamin i högre utsträckning ger återfallsprevention än placebo (superiority hypotes). Patienter som antingen uppnått stabil remission eller stabil respons randomiserades till de två behandlingsarmarna; placebo-nässpray + oralt antidepressivt läkemedel (grå box) eller esketamin-nässpray + oralt antidepressivt läkemedel (högra röda boxen).

SUSTAIN-1 avslutades då 59 patienter som haft stabil remission återfallit i depression. Punkten för studieavslut baserades på en interimspanalys fördefinierad i studieprotokollet. Patienterna togs in i studien succesivt, vilket medförde att patienterna deltagit i studien olika länge när den avslutades. Det illustreras som "variable duration" i underhållsfasen (maintenance phase) i figur 4.

Studiernas behandlingsarmar

Patienterna randomiserades till behandlingsarmarna och fick antingen esketamin-nässpray i kombination med ett nytt oralt antidepressivt läkemedel eller placebo-nässpray i kombination med ett nytt oralt antidepressivt läkemedel. Placebogruppen fick nässpray med bitter smak, så att den inte skulle gå att skilja från esketamin-nässsprayen. Studierna var dubbelblinda och patienternas depressionsgrad bedömdes via telefon av en blindad utredare, för att säkerställa att blindningen bibehölls.

TRANSFORM-1 hade tre behandlingsarmar:

- Nytt oralt antidepressivt läkemedel + Esketamin-nässpray 56 mg
- Nytt oralt antidepressivt läkemedel + Esketamin-nässpray 84 mg
- Nytt oralt antidepressivt läkemedel + Placebo-nässpray

TRANSFORM-2 och -3 samt SUSTAIN-1 hade två behandlingsarmar:

- Nytt oralt antidepressivt läkemedel + Esketamin-nässpray 28, 56 eller 84 mg (flexibel dos)
- Nytt oralt antidepressivt läkemedel + Placebo-nässpray

Upplägget med flexibel dos valdes för att möjliggöra för läkaren att anpassa behandlingen utifrån patientens behov. Enligt företaget speglar upplägget med flexibel dos den faktiska kliniska användningen.

Företaget har fått rådgivning från FDA, EMA och från nationella myndigheter avseende upplägget av de kliniska studierna och företaget har enligt EMA generellt sett valt att följa myndigheternas rekommendationer [9]. En fråga rörde valet att låta patienterna få ett nytt oralt antidepressivt läkemedel vid studiestart. För esketaminarmen innebar det att patienterna fick två nya behandlingar vid samma tillfälle, något som är ovanligt i klinisk praxis. Upplägget valdes på grund av att det ansågs etiskt oförsvarbart att låta patienter fortsätta med en läkemedelsbehandling som inte hade effekt [9].

I TRANSFORM-2 fick cirka 2/3 av patienterna ett SNRI preparat som nytt oralt antidepressivt läkemedel (duloxetin eller venlafaxin) och cirka 1/3 ett SSRI preparat (escitalopram eller sertralín). Baserat på TRIST-studien används både bupropion och mitrazapin i högre utsträckning i Sverige vilket innebär att de nya orala antidepressiva läkemedlen i TRANSFORM-2 bara delvis avspeglar svensk klinisk praxis.

Resultat

Företagets hälsoekonomiska beräkningar baseras på resultaten från kortidsstudien TRANSFORM-2 och långtidsstudien SUSTAIN-1. Därför kommer resultaten från de studierna att beskrivas mer detaljerat än resultaten från övriga fas III studier.

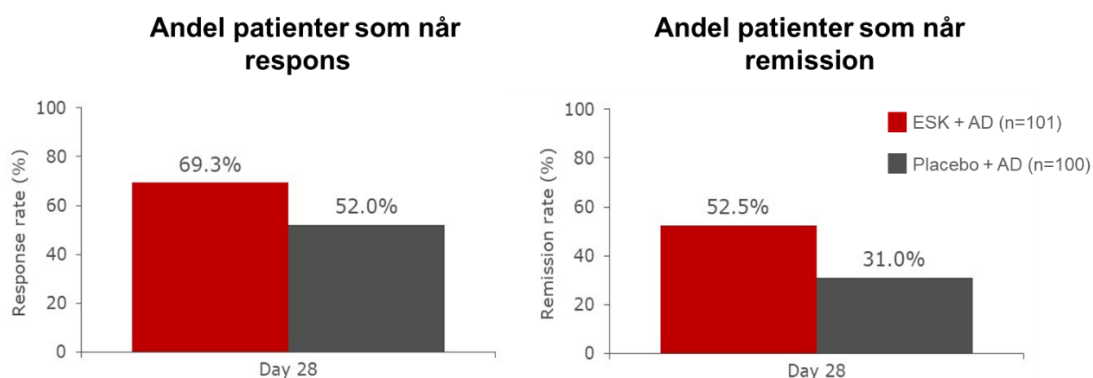
TRANSFORM-1 nådde inte sitt primära effektmått, att påvisa en skillnad i förändring på MADRS mellan esketamin 84 mg och placebo, efter 28 dagars behandling [13]. Skillnaden mellan behandlingsarmarna gav en förändring på MADRS på -1,2 ($p=0,513$; 95% CI). Skillnaden är varken statistiskt signifikant eller kliniskt relevant. Enligt EMA bör skillnaden i förändring på MADRS vara större än 2 poäng för att anses var kliniskt relevant [9]. Studien nådde sitt sekundära effektmått, att påvisa en skillnad i förändring på MADRS mellan esketamin 56 mg och placebo, efter 28 dagars behandling. Skillnaden mellan behandlingsarmarna gav en förändring på MADRS på -4,3 ($p=0,017$; 95% CI). I och med att det primära effektmåttet inte nåddes kan ingen formell analys av de sekundära effektmåtten genomföras. Slutsatsen av studien var att esketamin inte gav en behandlingsfördel jämfört med placebo.

TRANSFORM-2 nådde sitt primära effektmått att påvisa en skillnad i förändring på MADRS mellan esketamin (flexibel dos) och placebo, efter 28 dagars behandling [14]. Skillnaden

mellan behandlingsarmarna gav en förändring på MADRS på -3,5 ($p=0,017$; 95% CI). Flera sekundära effektmått stödjer skillnaden mellan behandlingsarmarna.

Baserat på förändringen på MADRS uppnådde 69,3 procent av patienterna i esketaminarmen respons och 52,5 procent remission, figur 5. Motsvarande siffror för placeboarmen var 52,0 procent respons och 31 procent remission. Enligt EMA är skillnaderna i respons och remission mellan behandlingsarmarna jämförbara med, eller större än, vad som uppmätts för andra godkända antidepressiva läkemedel [9]. Andelen patienter som uppnår respons och remission i de olika behandlingsarmarna används som utgångspunkt för de hälsoekonomiska beräkningarna.

Resultat korttidsstudien TRANSFORM-2



Figur 5. I TRANSFORM-2 studien nådde en större andel patienter i esketaminarmen respons och remission än i placeboarmen. Andelen patienter som når respons och remission i de olika behandlingsarmarna används som utgångspunkt för de hälsoekonomiska beräkningarna. ESK: esketamin, AD: oralt antidepressivt läkemedel.

Placebosvaret var förhållandevis högt i både TRANSFORM-1 och -2, vilket enligt företaget delvis kan förklaras med att placebogruppen får en ny behandling. Patienterna har också en tät kontakt med vården under studietiden vilket kan bidra till ett högt placebosvar. Företaget lyfter även att Spravato fått mycket uppmärksamhet i medierna och det kan ha bidragit till en hög förväntan på behandlingseffekten hos patienterna. EMA accepterar företagets resonemang kring det höga placebosvaret och bedömer skillnaden mellan behandlingsarmarna som tillräckligt stor för att påvisa esketamins effekt [9].

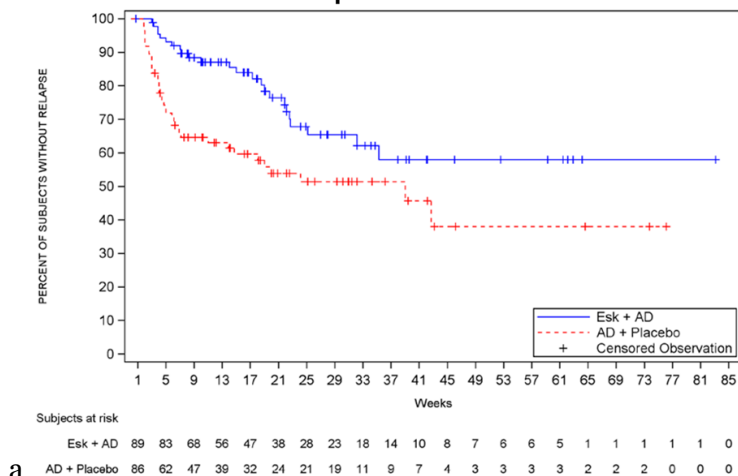
TRANSFORM-3 nådde inte sitt primära effektmått att påvisa en skillnad i förändring på MADRS mellan esketamin (flexibel dos) och placebo, efter 28 dagars behandling av patienter ≥ 65 år. Skillnaden mellan behandlingsarmarna gav en förändring på MADRS på -3,6 ($p=0,052$; 95% CI). Med ett p-värde på 0,052 visade TRANSFORM-3 en numerisk men inte statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna. Skillnaden i förändring på MADRS mellan behandlingsarmarna (-3,6) var i samma storleksordning som i TRANSFORM-2 (-3,5) och 56 mg armen i TRANSFORM-1 (-4,3). Enligt EMA kan skillnader i förändring på över 2 poäng på MADRS anses vara kliniskt relevanta [9]. Något färre patienter ingick i TRANSFORM-3 än i TRANSFORM-1 och -2.

SUSTAIN-1 nådde sitt primära effektmått; färre återfall i depression för esketaminarmen än för placeboarmen för patienter som uppnått stabil remission. Andel återfall i esketaminarmen var 26,7 procent, vilket är signifikant lägre än i placeboarmen där andelen återfall var 45,3 procent. Den uppskattade hazardkvoten var 0,49 ($p=0,003$; 95% CI), vilket innebär att risken att återfalla i depression var 51 procent lägre för esketaminarmen än för placeboarmen, figur 6a.

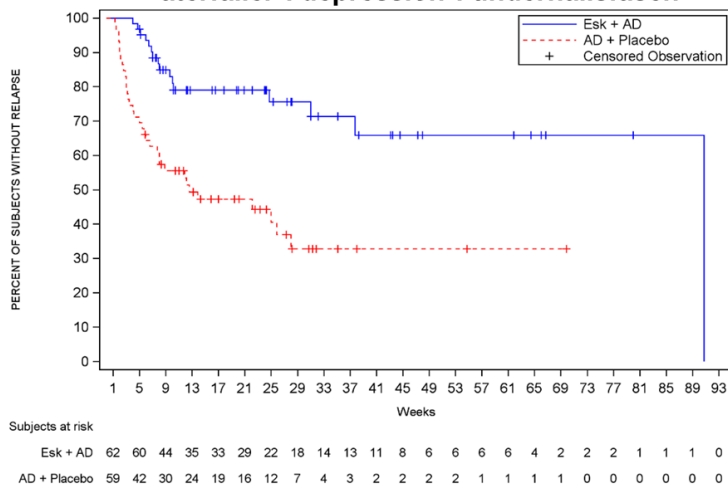
SUSTAIN-1 nådde sitt sekundära effektmått; färre återfall i depression för esketaminarmen än för placeboarmen för patienter som uppnått stabil respons. Andel återfall i esketaminarmen var 25,8 procent, vilket är signifikant lägre än i placeboarmen där andelen återfall var 57,6 procent. Den uppskattade hazardkvoten var 0,30 ($p=0,001$; 95% CI), vilket innebär att risken för återfall var 70 procent lägre för esketaminarmen än för placeboarmen, figur 6b.

Resultat långtidsstudien SUSTAIN-1

a. Andel patienter i stabil remission som återfaller i depression i underhållsfasen



a. Andel patienter i stabil respons som återfaller i depression i underhållsfasen



Figur 6. Kaplan-Meier kurvor över den sammanräknade andelen patienter som återfaller i depression i esketaminarmen (blå) och i placeboarmen (röd) i SUSTAIN-1 studien [16]. (a) Andel återfall i de båda behandlingsarmarna för gruppen i stabil remission, primärt effektmått. (b) Andel återfall i de båda behandlingsarmarna för gruppen i stabil respons, sekundärt effektmått. x-axeln visar antal veckor patienterna varit i studien och y-axeln hur stor andel av patienterna som fortfarande är i remission. + indikerar censurering och att patienten inte längre är med i studien. "Subjects at risk" anger hur många patienter det är i studien vid en given tidpunkt och därmed har risk att återfalla i depression.

EMA påpekar att när kvoten mellan behandlingsarmarna skiljer sig åt under behandlingens gång är hazardkvoter inte den bäst lämpade analysmetoden. Kompletterande analyser gav stöd åt resultatet och EMA accepterade studiens slutsatser [9].

SUSTAIN- 1 avslutades då 59 patienter från gruppen som nått stabil remission hade återfallit i depression. Den tidpunkten motsvarar studiens primära effektmått. I och med att patienterna togs in i studien succesivt så hade de enskilda patienterna varit i studien olika länge när studien avslutades. Mediantiden för studiedeltagande var för gruppen i stabil remission 17,7 veckor för esketaminarmen och 10,2 veckor för placeboarmen. Motsvarande siffror för patienter i stabil respons var 19,4 och 10,1 veckor för respektive behandlingsarmar.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Hos cirka tre procent av patienterna uppmättes en övergående blodtryckshöjning efter administrering med esketamin. Blodtrycket var som högst 40 minuter efter administrering av esketamin och återgick vanligtvis till ursprungsvärdet efter cirka 1,5 timmar [14] [16].

I TRANSFORM-2 dog en patient till följd av en motorcykelolycka. Olyckan skedde cirka 28 timmar efter en esketamindos och det bedömdes som tveksamt om olyckan var relaterad till studien. Åtta patienter i esketaminarmen avbröt studien på grund av biverkningar. Förutom de vanligaste biverkningarna i produktresumén rapporterades, ångest, depression, depressiva symtom, panikattack och en känsla av att vara berusad [14].

I SUSTAIN-1 rapporterades sex allvarliga oönskade händelser som bedömdes vara relaterade till esketamin: Obalans i autonoma nervsystemet, desorientering, lacunar stroke (ocklusion av litet kärl), nedsövning, epileptiskt anfall och självmordstankar. Alla ägde rum under induktionsfasen [16].

Företaget uppger att av totalt 1 861 patienter har tre som behandlats med esketamin begått självmord.

Biverkningar enligt produktresumén

Esketamin är narkotikaklassat och har potential att missbrukas eller felanvändas. I Fass står det ” Risk för tillvänjning föreligger. Iakttag försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.” Spravato är föremål för utökad övervakning och är därmed märkta med en upp-och-nedvänd svart triangel (▼) i produktinformationen. Det betyder att det är extra viktigt att få in säkerhetsinformation om läkemedlet. Enligt produktresumén bör förskrivning av Spravato beslutas av en psykiatriker och vid förskrivning krävs särskild receptblankett och förskrivarkod. [6]. Läkemedelsverket håller för närvarande på och ser över hur förskrivningen av Spravato ska regleras.

Företaget påpekar att flera antidepressiva läkemedel är förknippade med svåra biverkningar och majoriteten av de biverkningar som rapporterats för Spravato är milda till måttliga och snabbt övergående. SUSTAIN-3 är en öppen studie som avslutas under hösten 2020 och undersöker säkerhet och tolerabilitet av esketamin. Företaget anger att vissa patienter kommer att ha behandlats med esketamin i cirka tre år vid studieslutet och att effekt och säkerhet har undersökts i över 1600 patienter.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är yrsel, illamående, dissociation (avskiljande mellan medvetande och kropp), huvudvärk, somnolens (sömnighet/dåsighet), vertigo (form av yrsel), dysgeusi (förändrad smakupplevelse), hypestesi (känselförlust) och kräkningar [6].

TLV:s bedömning: Korttidsstudien TRANSFORM-2 visar att signifikant fler patienter når remission efter behandling med esketamin (52,5 procent) än med placebo (31,0 procent). Långtidsstudien SUSTAIN-1 visar att signifikant färre patienter återfaller i depression i esketaminarmen (26,7 procent) än i placeboarmen (45,3 procent).

Samtliga patienter fick ett nytt oralt antidepressivt läkemedel vid studiestarten vilket kan bidra till den kliniska effekten i båda behandlingsarmarna. Det nya antidepressiva läkemedlet patienterna fick i studien avspeglar bara delvis användningen i svensk klinisk praxis. TLV bedömer att skillnaden mellan studierna och svensk klinisk praxis utgör en osäkerhet när studierna översätts till svenska förhållanden.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har undersökt möjligheten att använda sig av metaanalyser för att skapa en jämförelsearm till esketaminbehandling. Målsättningen var att hitta en jämförelsearm där patienterna påbörjat en behandling som inte innebar lika tät kontakt med vården som företagets studier. På grund av för stora skillnader i studiedesign, patientpopulationer och andra begränsningar valde företaget att inte använda sig av metaanalyser.

TRIST Matched Adjusted Indirect Comparison (MAIC)

Företaget har utfört en justerad indirekt studie (MAIC) där man har matchat data från studien TRIST med data från TRANSFORM-1 och TRANSFORM-2. Företaget tog fram studien eftersom en stor andel patienter uppnådde respons och remission i jämförelsearmarna i studierna TRANSFORM-1 och -2. En av anledningarna till det höga svaret hos jämförelsearmarna menar företaget är den täta vårdkontakten. Genom att matcha patientkaraktäristika med data från TRIST hävdar företaget att resultaten ska bli mer relevanta ur ett svenskt och verklighetsperspektiv.

Resultat MAIC

Efter matchning mellan TRIST och TRANSFORM-1 och -2 kvarstod 42 patienter (220 i TRANSFORM-2) i studieunderlaget. Resultaten indikerar att behandlingsresistenta patienter som inte behandlas med en placebo-nässpray och med tät vårdkontakt har lägre effekt när de är matchade med TRIST-data. Företaget har uppgett att resultaten bör betraktas som preliminära. Se tabellen nedan.

Tabell 5. Resultat MAIC

Tabellen har belagts med sekretess i sin helhet med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s bedömning: Den justerade indirekta jämförelsen som beskrivs ovan bedömer TLV som osäker. Osäkerheterna ligger främst i att antalet patienter som kvarstår i dataunderlaget är få efter matchning och att man inte kan utesluta bias som till exempel selektions bias kopplade till antaganden i matchningsprocessen. TLV bedömer att den kliniska effekten av behandling med esketamin + ny oral antidepressiv behandling bäst utvärderas i den kliniska studien TRANSFORM-2.

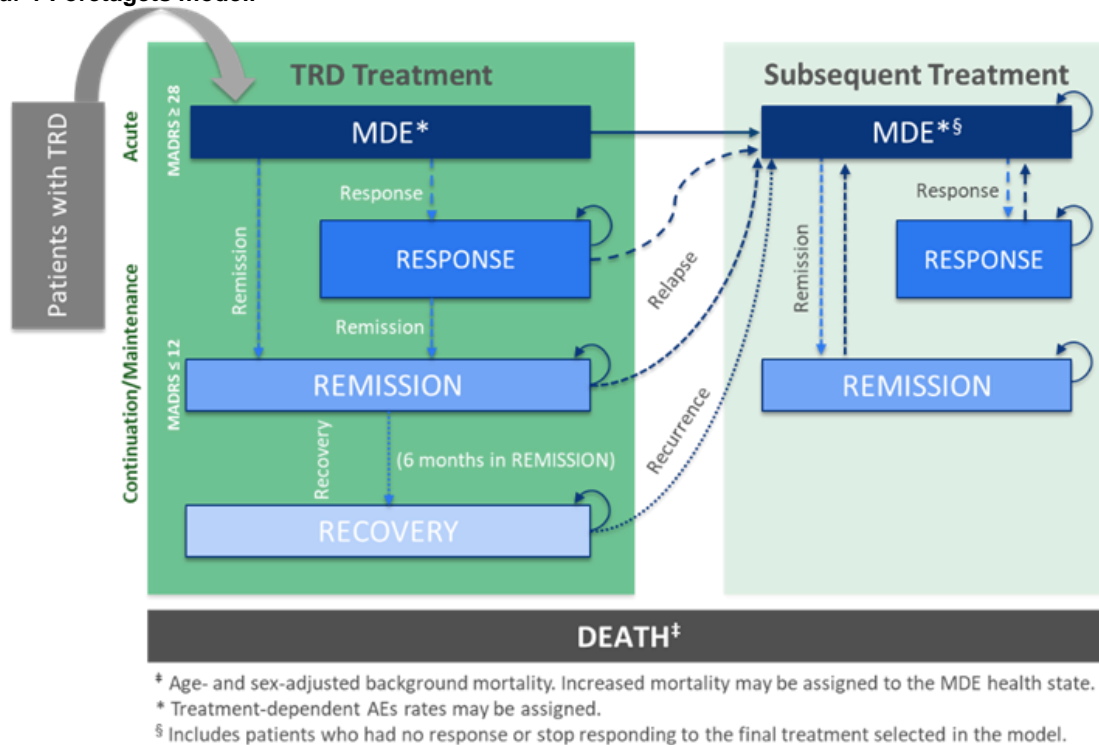
2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en Markov-modell.

Den hälsoekonomiska modellen (Figur 1) tar hänsyn till behandling med Spravato under pågående depressiv episod. Patientkohorten som går in i modellen befinner sig i svår depression och har inte uppnått klinisk relevant effekt av behandling med minst två orala antidepressiva (orala AD) behandlingar. Samtliga kostnader och effekter i modellen är diskonterade med 3 procent årligen. Modellens tidshorisont är fem år.

Modellen utvärderar två behandlingsarmar, behandling med Spravato tillsammans med en oral AD behandling jämförs med behandling med oral AD utan tillägg av någon annan behandling. Företaget tillämpar ett antagande om att alla orala AD behandlingar som ingår i modellen ger jämförbar effekt. Patienter som inte svarar på behandlingen eller får återfall går vidare till efterföljande behandling (subsequent treatment i Figur 1). Efterföljande behandling består av en blandning av de orala antidepressiva behandlingarna som används i Sverige (data från TRIST). Patienter är i genomsnitt 46 år gamla vid behandlingsstart och en cykel i modellen är fyra veckor. En behandlingssession är i genomsnitt 9 månader, patienten avslutar därefter behandling med Spravato men fortsätter underhållsbehandling med orala AD.

Figur 1 Företagets modell



Företagets hälsoekonomiska modell består av fem hälsostadier: depressiv episod (MDE, Major Depressive Episode), Behandlingssvar (Response), Remission, Återställldhet (Recovery) och död. Definitioner av de olika hälsostadierna beskrivs i avsnitt 1.4 Klinisk effekt och säkerhet av esketamin.

Behandlingen har delats in i två övergripande behandlingsfaser. Den första fasen kallas för akut fas och den andra underhållsfas (maintenance).

I den första fasen, den akuta fasen, har patienten en pågående depressiv episod (MDE) och målet är att stabilisera symptomen för att uppnå remission. Fasen pågår i 4 veckor och patienten kan efter dessa fyra veckor stanna i MDE, uppnå respons av behandling, uppnå remission

eller dö. Den *andra fasen*, underhållsfasen, syftar till att förhindra återfall. I denna fas befinner sig patienten i remission och kan återfalla enligt nedan:

- Loss of response: förvärring av symptom och patienten går till hälsostadiet MDE (Major Depressive Episode)
- Relapse: Förvärring av symptom och patienten går från hälsostadiet remission till MDE
- Recurrence: uppkomst av symptom i hälsostadiet recovery (återställd), patienten går in i en ny depressiv episod

När patienten befunnit sig i remission i 36 veckor utan återfall övergår patienten till hälsostadiet recovery och patienten avslutar behandlingen med Spravato men fortsätter underhållsbehandling med orala AD i förebyggande syfte.

Från alla hälsotillstånd har företaget tillämpat en risk att dö baserat på ålder utifrån normalpopulationen. För hälsotillstånden MDE (depressiv episod) och respons har företaget tillämpat en högre risk för mortalitet som är förknippad med högre risk för suicid. För patienter som svarar på behandling och befinner sig i hälsotillståndet respons uppskattar företaget att mortalitetsrisken är hälften den av depressiv episod.

TLV:s bedömning: Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som tar hänsyn till relevanta händelser. TLV bedömer att det finns osäkerheter som grundar sig i sjukdomens kroniska eller episodiska karaktär som kan påverka den långsiktiga effekten av behandlingen. Den hälsoekonomiska modellen tar inte hänsyn till återfall och/eller upprepad behandling med Spravato på längre sikt. Företaget har på TLV:s begäran kommit in med en analys på ett scenario som tillåter återbehandling med Spravato som presenteras i företagets känslighetsanalyser.

TLV bedömer att företagets antagande om mortalitet är osäkert. Företaget har inte kommit in med underlag där effekten av behandling med Spravato har studerats hos patienter med hög risk för suicid.

2.1 Effektmått

Effektmåttet som driver modellen är andelen patienter som uppnår och bibehåller en poäng ≤ 12 på MADRS tills de bedöms som återhämtade. Företaget har uppskattat att en majoritet av patienterna avslutar behandlingen 36 veckor (9 månader) efter uppnådd remission.

2.1.1 Klinisk effekt

I Tabell 1 presenteras de övergångssannolikheter mellan de olika hälsotillstånden företaget tillämpat i den hälsoekonomiska modellen.

Sannolikhet att uppnå respons eller remission

För behandlingen med Spravato + oral AD har företaget tillämpat resultat från studien TRANSFORM-2 för hälsostadierna respons och remission. För jämförelsealternativet orala AD har företaget tillämpat resultat från en MAIC (Matched Adjusted Indirect Comparison) baserad på studien TRIST. Företaget menar att denna metod är att föredra eftersom man bedömer att resultaten för jämförelsearmen i TRANSFORM-2 är behäftade med ett högt placebo svar som är relaterat till hög besöksfrekvens i den kliniska studien. Företaget menar att det höga placebo svaret för jämförelsealternativet som studerades i TRANSFORM-2 inte är i enlighet med resultat observerade i registerstudier och en klinisk prospektiv studie (STAR*D) samt att antal besök hos läkare inte är representativt för klinisk praxis för behandling med orala AD.

Sannolikhet för förlorad effekt och återfall

Företaget menar att data från den kliniska studien SUSTAIN-1 är relevant för den aktiva behandlingsarmen för att utvärdera förlorad effekt. Däremot uppger företaget att studiedesignen kan anses som ej relevant för jämförelsealternativet orala AD. Detta eftersom studiepopulationen i SUSTAIN-1 bestod av patienter som redan behandlats med Spravato och randomiserades om för att utvärdera effekt och säkerhet i förhållande till placebo. Företaget har därför använt data från studien STAR*D [5], tabell 4 avsnitt 1.4, som de menar ger en bättre bild av den långsiktiga återfallsrisken för patienter som behandlas med endast orala AD.

Tabell 1. Övergångssannolikheter i företagets grundscenario

Behandling	MDE to Remission	MDE to Response	Response to Remission	Relapse	Loss of Response	Recurrence (Återfall till MDE)
Esketamine nasal spray plus oral AD	0.525	0.168	0.199	0.056	0.042	0.029
Oral AD	0.107	0.048	0.032	0.092	0.224	0.029

TLV:s diskussion:

TLV ställer sig frågande till företagets val att justera för placebosvar för jämförelsealternativet och inte för behandlingsarmen. TLV håller med om att det förefaller vara en hög andel patienter i jämförelsearmen som svarar på behandlingen och att den täta vårdkontakten sannolikt är en bidragande orsak. I TRANSFORM-2 har även patienterna i behandlingsarmen en tät vårdkontakt och ett placebosvar kan uppstå i behandlingsarmen av samma anledning.

För att ta hänsyn till att placebosvar kan uppstå vid behandling med Spravato har TLV justerat företagets hälsoekonomiska modell så att övergångssannolikheterna för jämförelsealternativet är baserade på resultaten från TRANSFORM-2, se Tabell 2.

Tabell 2. Övergångssannolikheter från TRANSFORM-2 som tillämpas i TLV:s grundscenario

Behandling	MDE to Remission	MDE to Response*	Response to Remission	Relapse	Loss of Response	Recurrence
Esketamine nasal spray plus oral AD	0.525	0.168	0.199	0.056	0.042	0.029
Oral AD	0.310	0.210	0.124	0.092	0.224	0.029

TLV håller med företaget om att studiedesignen av SUSTAIN-1 innebär att resultaten inte är lämpliga att använda för jämförelsealternativet orala AD eftersom den utvärderade studiepopulationen består av patienter som redan behandlats med Spravato.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att resultaten från den kliniska studien TRANSFORM-2 bäst representerar den kliniska effekten för Spravato och jämförelsealternativet vid respons och remission. Vid förlorad respons och återfall bedömer TLV, i enlighet med företaget, att resultaten från SUSTAIN-1 är representativt för Spravato men att resultaten från den prospektiva kliniska studien STAR*D är representativa för behandling med orala AD.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har tillämpat hälsorelaterad livskvalitet som uppmättes i studien TRANSFORM-2 med EQ-5D-5L, livskvalitetsvikterna är från brittisk tariff. Dessa presenteras i Tabell 3.

Tabell 3. Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsotillstånd	Hälsorelaterad livskvalitet	SE	Källa
MDE	0,417	0,0156	TRANSFORM-2
Response	0,764	0,0200	TRANSFORM-2
Remission	0,866	0,0130	TRANSFORM-2
Recovery	0,866	0,0130	Antas vara samma som remission

Företaget har även inkluderat förlust av hälsorelaterad livskvalitet till följd av biverkningar, se Tabell 4.

Tabell 4. Biverkningar och hälsorelaterad livskvalitet

Biverkningar	Disutility			Duration	Source
	Value	SE	Source		
Anxiety	-0.129	0.03225	Sullivan et al., 2004	0.14 weeks	Assumption
Blood pressure increased					
Delusional perception					
Derealization					
Diarrhea	-0.044	0.011	Sullivan et al., 2004	0.14 weeks	Assumption
Dissociation					
Dizziness	-0.085	0.02125	Sullivan et al., 2004*	0.14 weeks	Assumption
Dizziness postural					
Dry mouth	-0.010	0.0025	Revicki et al., 1998		
Dysgeusia					
Fatigue	-0.085	0.02125	Assumption [†]	0.14 weeks	Assumption
Feeling abnormal	-0.085	0.02125	Assumption [†]	0.14 weeks	Assumption
Feeling drunk	-0.085	0.02125	Assumption [†]	0.14 weeks	Assumption
Headache	-0.115	0.02875	Sullivan et al., 2004	0.14 weeks	Assumption
Hypoesthesia					
Hypoesthesia oral					
Illusion	-0.085	0.02125	Assumption [†]	0.14 weeks	Assumption
Insomnia	-0.129	0.03225	Sullivan et al., 2004	0.14 weeks	Assumption
Nasal discomfort					
Nausea	-0.065	0.01625	Sullivan et al., 2004	0.14 weeks	Assumption
Paranesthesia					
Paranesthesia oral					
Somnolence	-0.085	0.02125	Assumption [†]	0.14 weeks	Assumption
Throat irritation	-0.010	0.0025	Assumption [‡]		
Vertigo	-0.085	0.02125	Assumption [†]	0.14 weeks	Assumption
Vision blurred	-0.050	0.01245	Sullivan et al., 2006	0.14 weeks	Assumption
Vomiting	-0.065	0.01625	Assumption [§]	0.14 weeks	Assumption

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget på ett relevant sätt inkluderat hälsorelaterad livskvalitet i den hälsoekonomiska analysen.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnaden för Spravato är beroende av vilken dos patienten behandlas med och i vilken fas i behandlingen patienten befinner sig i. Den genomsnittliga kostnaden per patient och behandlingsfas presenteras i tabellen nedan. Företagets angivna pris per enhet är 2 090kr (28 mg) vilket innebär att dosen 54 mg kostar 4 179 kr och dosen 84 mg kostar 6 269 kr.

I tabellen nedan presenteras antalet genomsnittliga behandlingssessioner och genomsnittlig dos per patient fördelat på de olika behandlingsfaserna. För jämförelsealternativet oral AD har företaget utifrån resultat i studien TRIST antagit en jämn marknadsandel bland de olika Oral AD.

Tabell 5. Genomsnittliga behandlingssessioner och dosering per vecka

Esketamine (Flexibel Dos)	Marknadsandel	Acute		Maintenance weeks 5-8		Maintenance weeks 9-40		Recovery	
		Antal sessioner	Antal enheter	Antal sessioner	Antal enheter	Antal sessioner	Antal enheter	Antal sessioner	Antal enheter
Esketamine	—	1,850	2,530	0,992	2,605	0,711	2,605	0,675	2,571
Oral AD	Marknadsandel	Antal doser	Dos	Antal doser	Dos	Antal doser	Dos	Antal doser	Dos
Duloxetine	12.50%	7	120 mg	7	120 mg	7	120 mg	7	120 mg
Escitalopram	12.50%	7	20 mg	7	20 mg	7	20 mg	7	20 mg
Sertraline	12.50%	7	200 mg	7	200 mg	7	200 mg	7	200 mg
Venlafaxine	12.50%	7	375 mg	7	375 mg	7	375 mg	7	375 mg
Fluoxetine	12.50%	7	60 mg	7	60 mg	7	60 mg	7	60 mg
Citalopram	12.50%	7	40 mg	7	40 mg	7	40 mg	7	40 mg
Bupropion	12.50%	7	300 mg	7	300 mg	7	300 mg	7	300 mg
Mirtazapine	12.50%	7	45 mg	7	45mg	7	45mg	7	45 mg

I Tabell 6 presenteras den genomsnittliga läkemedelskostnaden per 4 veckor. Den genomsnittliga totala läkemedelskostnaden för Spravato är ca 126 000 kr per patient för cirka nio månaders behandling vilket motsvara en genomsnittlig behandlingssession.

Tabell 6. Läkemedelskostnad per 4-veckor (1 cykel)

Behandling	Acute	Continuation	Maintenance	Recovery
Esketamine + oral AD	39 218,04 kr	21 693,92 kr	15 587,49 kr	14 594,91 kr
Oral AD	94,90 kr	94,90 kr	94,90 kr	94,90 kr
Efterföljande behandling Mix (Oral AD)	Acute		Maintenance	
Efterföljande behandling Mix (Oral AD)	94,90 kr		94,90 kr	

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Spravato är en läkemedelsbehandling som ges på klinik. Enligt produktresumén behöver patienter som behandlas med Spravato observeras under en tid efter administrering på kliniken. Detta innebär att vårdkostnader tillkommer i form av sjukvårdspersonal som observerar patienten.

Företaget uppger att tre patienter kan observeras samtidigt av samma sjukvårdspersonal och har därför räknat med att vårdkostnaden för observation kan fördelas på tre patienter. Detta

innebär att kostnaden för behandling på klinik blir 1 915 kr för 2,5h observation (en sjuksköterska behandlar tre patienter omlott vilket medför att den totala tidsåtgången blir 2,5h).

Tabell 7. Vårdkostnader vid administration per patient

Behandling	Acute	Continuation	Maintenance	Recovery	Total
ESK + oral AD	14 171,77 kr	7 597,19 kr	5 449,32 kr	5 167,44 kr	32 385,72 kr
Oral AD	0 kr	0 kr	0 kr	0 kr	
Efterföljande behandling Mix (Oral AD)	Acute		Maintenance		
Efterföljande behandling Mix (Oral AD)		0 kr		0 kr	

TLV:s diskussion

TLV anser att företagets antagande om att behandla tre patienter samtidigt är ett osäkert antagande som har stor betydelse för resultaten i den hälsoekonomiska analysen. TLV har begärt underlag från företaget som stödjer antagandet, företaget har kommit med motiveringen att från ett säkerhetsperspektiv finns inga krav på eller behov av en observation av en patient åt gången. Därmed för att underlätta för sjukvården och möjliggöra tillgång till behandlingen kan fler patienter behandlas åt gången.

Givet kostnaden för behandlingen med Spravato anser TLV att det kan finnas incitament för vården att effektivisera behandlingen genom att behandla fler patienter samtidigt. Det är dock oklart hur detta kommer att se ut i framtiden. I TLV:s grundscenario behandlas en patient åt gången, kostnaden per tillfälle uppskattas till 3 477 kr för 1,5h observation. Resultat där antaganden om att fler patienter behandlas samtidigt presenteras under känslighetsanalyser.

Tabell 8. Vårdkostnader vid administration i TLV:s grundscenario per patient

Behandling	Acute	Continuation	Maintenance	Recovery	Total
ESK + oral AD	25 509,18 kr	13 674,94 kr	9 808,78 kr	9 301,38 kr	25 509,18 kr
Oral AD	0 kr	0 kr	0 kr	0 kr	
Efterföljande behandling Mix (Oral AD)	Acute		Maintenance		
Efterföljande behandling Mix (Oral AD)		0 kr		0 kr	

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario behandlas en patient åt gången, resultat där antaganden om att fler patienter behandlas samtidigt presenteras under känslighetsanalyser.

2.2.3 Övriga direkta kostnader

För övriga direkta kostnader förknippade med de olika hälsotillstånden har företaget tillämpat resultat från en svensk studie [18]. I studien utvärderades kostnader ur ett samhällsperspektiv med patienter som behandlas i specialistvården. Den årliga kostnaden stratifierades per depressiv episod och remission. För hälsotillstånden respons och remission har företaget antagit att kostnaden är genomsnittet av en depressiv episod och remission. Företaget uppger att kostnaderna man tillämpat är i linje med vad som tidigare rapporterats i TLV:s rapport över läkemedel vid depression [2]. Kostnaderna per hälsotillstånd och 28 dagar presenteras i tabellen nedan.

Tabell 9. Övriga direkta kostnader per hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Sjukvårdskostnader (per 28-dagar)	SE
MDE	7 036 kr	1 759,00 kr
Response	4 014 kr	1 003,50 kr
Remission	992 kr	248,00 kr
Recovery*	992 kr	248,00 kr

*Antas vara samma som hälsotillståndet remission

Företaget har även inkluderat kostnader för oönskade händelser eller biverkningar i samband med behandling med Spravato och tillämpar antagandet att dessa endast sker i den akuta fasen av behandlingen. Företaget menar att patienter efter den akuta fasen inte kommer att uppleva biverkningar på samma sätt eftersom man anpassar sig och vänjer sig vid behandlingen och dess effekter. I Tabell 10 presenteras incidensen av händelser för Spravatobehandling och för jämförelsealternativet.

Tabell 10. Incidens av biverkningar under 4 veckor i akut fas (TRANSFORM-2)

Biverkningar	ESK + oral AD	Oral AD
Anxiety	0.104	0.046
Blood pressure increased	0.096	0.000
Delusional perception	0.052	0.000
Derealization	0.078	0.018
Diarrhea	0.087	0.092
Dissociation	0.122	0.018
Dizziness	0.209	0.046
Dizziness postural	0.070	0.009
Dry mouth	0.078	0.028
Dysgeusia	0.243	0.119
Fatigue	0.043	0.055
Feeling abnormal	0.087	0.009
Feeling drunk	0.070	0.009
Headache	0.183	0.174
Hypoesthesia	0.070	0.009
Hypoesthesia oral	0.078	0.009
Illusion	0.052	0.009
Insomnia	0.096	0.055
Nasal discomfort	0.070	0.018
Nausea	0.261	0.064
Paranesthesia	0.113	0.009
Paranesthesia oral	0.078	0.009
Somnolence	0.130	0.064
Throat irritation	0.078	0.046
Vertigo	0.261	0.028
Vision blurred	0.122	0.028
Vomiting	0.096	0.018

Alla händelser som presenteras i Tabell 10 antas ske i samband med administration och på klinik, i den kliniska studien observerades att händelserna var övergående inom några timmar. Företaget har dock tillämpat ett konservativt antagande att det tillkommer kostnader i form av ett vårdbesök. Kostnaden för att hantera biverkningarna är hämtade från Södra regionvårdsnämndens prislista (2019). Man antar vidare att kostnaden är densamma för samtliga händelser, kostnadspost: Allmänpsykiatri – besök läkare, se tabell 11.

Tabell 11. Kostnader för biverkningar

Biverkningar	Enhetskostnader	
	Mean	SE
Alla biverkningar	SEK 3 924.00	SEK 981.00

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget har inkluderat relevanta kostnader utifrån studien Ekman et al 2013 [18]. TLV håller med om att det kan vara konservativt att inkludera kostnader för behandling av biverkningar som sker i samband med administration, dessa kostnader har dock mindre inverkan på resultaten.

2.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har inkluderat indirekta kostnader i sitt grundscenario. Antal förlorade arbetstimmar per vecka presenteras i tabell 12 och är baserade på studien Ekman et al. 2013 [18]. Den genomsnittliga timlönen är uppskattad utifrån genomsnittlig lön för alla yrkessektorer i Sverige under 2018 med statistik från Statistiska centralbyrån. Andelen individer i arbete uppskattar företaget till 58,5 procent och siffran är hämtad från TRANSFORM-2. En svensk studie från 2006 kom fram till en högre andel individer med jobb, 66,6% [19]. I studien inkluderades individer som behandlades inom öppenvården, vilket företaget menar är anledningen till den högre andelen individer med jobb. Arbetslösheten antas alltså vara högre för individer som behandlas inom specialistvården.

Företaget har inte inkluderat indirekta kostnader relaterade till vård av närstående.

Tabell 12. Indirekta kostnader

	Mean	SE
Andel med jobb (%)	58,70%	
Timlön	289,27 kr	72,32 kr
Antal förlorade arbetstimmar per vecka		
MDE	18,57	4,64
Response	12,98	3,25
Remission	5,42	1,36
Recovery	5,42	1,36

Tabell 13. Aggregerade produktivetsförluster per 28 dagar och hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Arbetsproduktivetsförlust
MDE	12 612,71 kr
Remission	8 815,99 kr
Response	3 681,25 kr
Recovery	3 681,25 kr

TLV:s bedömning: TLV inkluderar inte indirekta kostnader till följd av förlorad arbetsinkomst i sitt grundscenario, dessa presenteras i TLV:s känslighetsanalyser.

3 Resultat

TLV uppskattar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med Spravato + ny oral antidepressiv behandling till ca 600 000 kr jämfört med behandling av en ny oral antidepressiv behandling.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.2.2.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Effektdata för jämförelsealternativet för hälsotillstånden respons och remission har företaget hämtat från en indirekt analys baserad på studien TRIST.
- Kostnaden för vård i samband med observation fördelas på tre patienter samtidigt.
- Den genomsnittliga behandlingens längden är nio månader
- Indirekta kostnader inkluderas i analysen

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenarion uppskattas antalet vunna QALYs till 0,41. Kostnaden per vunnet QALY i företagets grundscenario är kostnadsbesparande (ca -20 000 kr) med indirekta kostnader. Utan indirekta kostnader är kostnaden per vunnet QALY ca 233 000 kr. Se tabellen nedan.

Tabell 14. Resultat i företagets grundscenario

	Spravato + Oral AD	Orala AD	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	126 390 kr	5 655 kr	120 735 kr
Övriga sjukvårdskostnader	42 891 kr	- kr	42 891 kr
Övriga direkta kostnader	312 202 kr	379 227 kr	- 67 025 kr
(Indirekta kostnader)	(587 146,44 kr)	(691 929,57 kr)	(-104 783,14 kr)
Kostnader, totalt	481 483 kr	384 881 kr	96 602 kr
Levnadsår (LY)	4,58	4,57	0,01
QALYs	2,59	2,18	0,41
Kostnad per vunnet levnadsår för Spravato			11 633 352 kr
Kostnad per vunnet QALY för Spravato			233 614 kr
Kostnad per vunnet QALY för Spravato (med indirekta kostnader)			(-19 785 kr)

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört känslighetsanalyser där man varierat de ingående variablerna i olika utsträckning. Företaget har även utfört scenarioanalyser där antaganden som har större effekt på resultaten har varierats, dessa presenteras i tabell 16.

Tabell 15. Företagets scenarioanalyser

Scenario	ICER from Societal Perspective	ICER from Payer Perspective
	ESK + Oral AD vs. Oral AD	ESK + Oral AD vs. Oral AD
Base Case	-SEK 19 785	SEK 233 614
Scenario 1. TRANSFORM-2 efficacy data in the acute phase for the 'Oral AD' comparator arm		
1.1. TRANSFORM-2 efficacy data in the acute phase for the 'Oral AD' comparator arm: adjusted using 7 visits	SEK 52 256	SEK 306 656
1.2 TRANSFORM-2 efficacy data in the acute phase for the 'Oral AD' comparator arm: unadjusted, adding administration costs	SEK 157 212	SEK 413 467
Scenario 2. SUSTAIN-1 efficacy data in the maintenance phase for the 'Oral AD' comparator arm		
	-SEK 30 040	SEK 223 994
Scenario 3. Utility data from Swedish source		
	-SEK 16 349	SEK 193 039
Scenario 4. Treatment discontinuation rate informed by TRANSFORM-2 low risk patients		
	-SEK 4 489	SEK 248 910
Scenario 5. Administration assumption of 1:2		
	SEK 960	SEK 254 359
Scenario 6. Excess mortality from Swedish source		
	-SEK 23 437	SEK 233 915

Företaget har även kommit in med en scenarioanalys där upprepade behandling med Spravato utvärderas. Företaget uppger att resultaten bör betraktas med försiktighet eftersom detta scenario inte utvärderats i de kliniska studierna. Företaget har utvärderat ett hypotetiskt scenario där patienter som har behandlats med Spravato enligt antaganden i företagets grundscenario skulle återbehandlas med Spravato.

Företaget utgår från två scenarion där man tillämpar två olika antaganden om andel patienter som uppnår remission vid återbehandling. I scenario 8a uppnår samtliga patienter remission vid återbehandling. I 8b uppnår ca 52 procent remission vid återbehandling baserat på data från TRANSFORM-2. Se Tabell 16.

Tabell 16. Andel som uppnår remission vid återbehandling

Remission (evaluated at the end of the retreatment induction)		
Scenario	Comparator	Risk
Scenario 8a	ESK+AD	1.00
Scenario 8b	ESK+AD	0.5248

Resultaten i företagets scenarioanalys presenteras i tabell 17.

Tabell 17. Resultat i företagens scenarioanalys

Scenario	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår med indirekta kostnader	+/- QALYs	+/- Kostnader
	ESK + Oral AD vs. Oral AD		
Base Case	-SEK 19 785		
Scenario 8. Retreatment model			
Scenario 8a	Dominant (-SEK 55 296)	0.581	SEK -32 104
Scenario 8b	Dominant (-SEK 40 918)	0.494	SEK -20 224
Scenario	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår utan indirekta kostnader	+/- QALYs	+/- Kostnader
	ESK + Oral AD vs. Oral AD		
Base Case	SEK 233 614		
Scenario 8. Retreatment model			
Scenario 8a	SEK 200 201	0.581	SEK 116 232
Scenario 8b	SEK 213 725	0.494	SEK 105 636

3.2 TLV:s grundscenario

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår uppskattas till ca 600 000 kr i TLV:s grundscenario. Nedan presenteras de viktigaste antaganden som skiljer sig från företagets grundscenario.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Effektdata för jämförelsealternativet för hälsotillstånden respons och remission har kommer från TRANSFORM-2.
- Kostnaden för vård i samband med administration är uppskattade utifrån att en patient behandlas åt gången.
- Den genomsnittliga behandlingstiden är nio månader.

3.2.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario uppskattas antalet vunna QALYs till 0,26. Kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario är ca 600 000 kronor. Se Tabell 18.

Tabell 18. Resultat i TLV:s grundscenario

	Spravato	Orala AD	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	126 390 kr	5 661 kr	120 729 kr
Övriga sjukvårdskostnader	77 204 kr	- kr	77 204 kr
Övriga direkta kostnader	312 202 kr	353 535 kr	-41 333
Kostnader, totalt	515 796 kr	359 196 kr	156 600 kr
Levnadsår (LY)	4,58	4,57	0,01
QALYs	2,59	2,33	0,26
Kostnad per vunnet levnadsår för Spravato			18 858 689 kr
Kostnad per vunnet QALY för Spravato			598 711 kr

3.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har utfört känslighetsanalyser på variabler som bedöms som osäkra eller relevanta för utvärderingen. Resultaten är mycket känsliga för antaganden om hur många patienter som behandlas samtidigt.

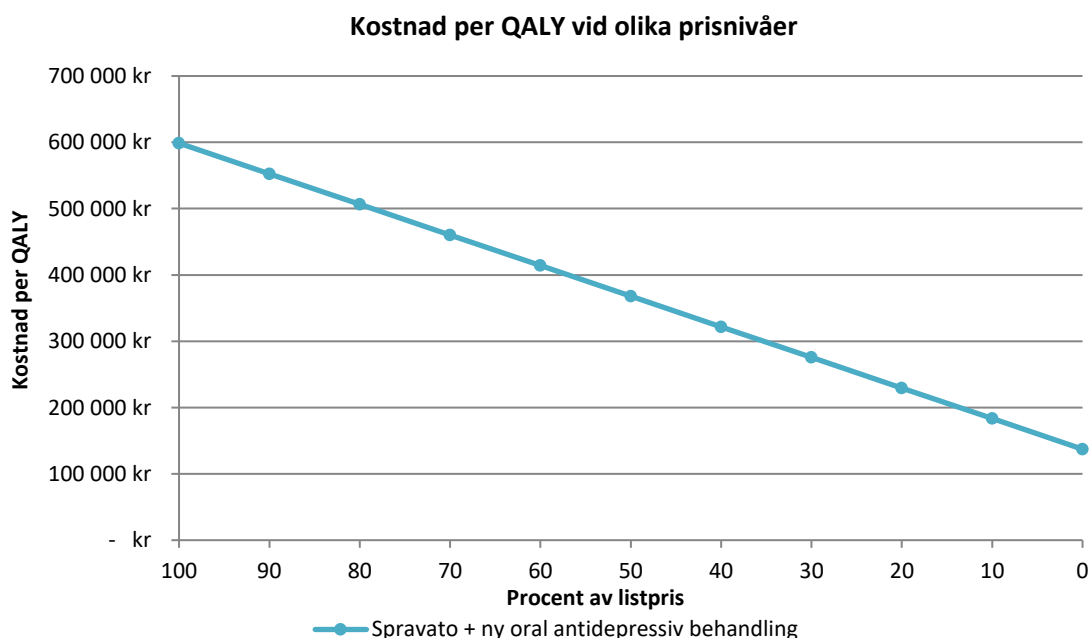
Tabell 19. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont (5 år i grundscenariot)	1 år	178 584 kr	0,10	1 856 455 kr
	3 år	164 669 kr	0,21	774 665 kr
	7 år	153 442 kr	0,28	540 889 kr
Mortalitet (högre mortalitet för patienter med depression i grundscenariot)	Samma som åldersjusterad normalpopulation	156 346 kr	0,25	621 382 kr
Antal patienter som behandlas samtidigt (1 i TLV:s grundscenariot)	2	139 443 kr	0,26	533 118 kr
	3	122 287 kr	0,26	467 525 kr
Effekt för jämförelsealternativet (TRANSFORM-2 i grundscenariot)	Källa: MAIC TRIST	130 915 kr	0,41	316 594 kr
Indirekta kostnader (Inkluderas ej i TLV:s grundscenariot)	Inkluderas	89 574 kr	0,26	342 456 kr

3.2.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Nedanstående figur visar att med varje steg neråt med 10 % minskar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår med ca 46 000 kronor.

Figur 2 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



Även om Spravato skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår mer än 100 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. Det beror på att övriga vårdkostnader finns kvar även när läkemedlet i sig inte kostar något.

3.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten bedöms som hög och beror på flera faktorer som kan påverka kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. De största osäkerheterna presenteras nedan.

Behandlingseffekt

Effekten av behandling med Spravato + oral AD har inte studerats hos patienter med risk för suicid eftersom de exkluderades från de kliniska studierna.

I de kliniska studierna har patienterna behandlats med Spravato och en ny oral antidepressiv behandling. Behandling med Spravato har inte utvärderats för patienter som saknar behandling med en ny oral AD behandling.

I SUSTAIN-1 där återfallsprevention utvärderas får patienterna som uppnått stabil remission esketaminbehandling under en mediantid av 17,7 veckor. Efter 17,7 veckor hade 26,7 procent av patienterna återfallit i depression. Det är osäkert hur utvecklingen ser ut under längre tidsperioder.

TLV bedömer att det finns osäkerheter som grundar sig i sjukdomens kroniska eller episodiska karaktär som kan påverka den långsiktiga effekten av behandlingen. Den hälsoekonomiska modellen tar inte hänsyn till återfall och/eller upprepad behandling med Spravato på längre sikt. Företaget har på TLV:s begäran kommit in med en analys på ett scenario som tillåter återbehandling med Spravato som presenteras i företagets känslighetsanalyser.

Överförbarhet av resultaten i det kliniska underlaget till svensk klinisk praxis

Det är osäkert hur representativ TRANSFORM-2 är för svenska förhållanden. Spravato studeras med tillägg av en ny oral antidepressiv behandling mot behandling med endast ny antidepressiv behandling. Av EPAR framgår att de nya antidepressiva behandlingarna utgjordes av 2/3 SNRI (duloxetin eller venlafaxin) och 1/3 SSRI (escitalopram eller sertralin). Spravato har inte utvärderats mot behandlingsalternativ som används i hög utsträckning i svensk klinisk praxis; till exempel bupropion och mirtazapin. TLV anser att eftersom jämförelsearmen i TRANSFORM-2 saknar dessa behandlingsalternativ finns en risk att den relativa effekten mellan Spravato och orala antidepressiva kan påverkas i svensk kontext. Det är osäkert om den relativa effekten skulle bli sämre eller bättre.

Det är osäkert om patienter som inte uppnår remission (max 12 enligt MADRS) faktiskt kommer att avsluta behandlingen efter fyra veckor. Patienter som befinner sig i respons men inte uppnår remission kan bedömas uppnå relevant effekt för att fortsätta behandling. Detta påverkar de hälsoekonomiska resultaten negativt eftersom den genomsnittliga livskvalitetsvinsten blir lägre.

Behandlingskostnader

Företaget uppger att ett rimligt scenario är att fler än en patient behandlas samtidigt och att kostnaden för observation därmed kan vara lägre än i TLV:s grundscenario. Denna osäkerhet har stor inverkan på resultaten.

Denna hälsoekonomiska utvärdering förutsätter att en majoritet av patienterna som behandlas med Spravato kommer att avsluta behandlingen och vara återställda efter ca 9 månader behandling. En mindre andel patienter i den hälsoekonomiska modellen fortsätter behandlingen under två år. Längre genomsnittlig behandlingstid kommer att medföra ytterligare kostnader som innebär att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår blir högre. TLV har inte haft möjlighet att justera behandlingstiden i den hälsoekonomiska modellen.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget har kommit in med uppgifterna som presenteras nedan.

”För uträkning av antal patienter med behandlingsresistent depression finns i huvudsak två olika svenska källor. Båda baseras på journal och registerdata och är därmed baserade på definitioner och behandlingsmönster snarare än evidens på att klinisk effekt inte uppnås. Dessutom går det inte att beräkna andelen som får underhållsbehandling jämfört med de som får en mer aktiv behandling under en period av förhöjda depressiva symtom. Behandlingsmönstret visar att det är få längre avbrott vilket medför att den depressiva episoden antas fortsätta och därmed ackumuleras antalet patienter med behandlingsresistent depression (från 2010-2017).

Tabell 20. Översikt av antal behandlingsresistenta depressionspatienter

	Reutfors et al 2018	TRIST studien (opublicerat)
Andel behandlingsresistent depression av alla vuxna med depressionsdiagnos	13%. Enbart psykiatrisk specialistvård.	14% av samtliga vuxna patienter (över 18 år) med en depressionsdiagnos, alla vårdgrenar (främst psykiatri och primärvård)
Andel behandlingsresistent depression som vårdades inom psykiatrisk specialistvård (i relation till alla vårdgrenar)	100%	63%
Antal patienter med behandlingsresistent depression som vårdas inom psykiatrisk specialistvård i Sverige	15 000	30 000 (extrapolering av data från region Stockholm där vi antar att ca 1/3 av patienterna i specialistvården finns i Stockholm)

Det är viktigt att påpeka att ovan data inte har en koppling till depressionens svårighetsgrad då detta inte registreras i kliniska journaler. Dock finns denna data tillgänglig i en liknande studie från Danmark där ca 40% av de patienter som behandlas inom specialistvården har en lindrig depression och är därmed inte aktuell för Spravatobehandling [20].

Enligt indikation och identifierade riskgrupper (obehandlad hypertension och pågående drogmisbruk) för Spravatobehandling uppskattas ca 20% (baserat på TRIST data för samsjuklighet) falla bort från de patienter med behandlingsresistent depression som vårdas inom psykiatrisk specialistvård (tabell 21).

Därutöver är upptag baserat på att nya patienter är utspridda över året, kunskap om tidigare introduktioner inom psykiatri för en ny behandlingsform och antaganden kring kapacitet på öppenvårdsmottagningar. Vidare är detta baserat på att samtliga patienter som får god effekt och uppnår remission genomför en ”full behandling” enligt antaganden i den hälsoekonomiska modellen. Vid kortare behandlingsperioder kan en högre kapacitet finnas och därmed fler patienter behandlas. I beräkningen nedan inkluderas inte de patientgrupper där ett överlapp kan finnas med ECT-behandling.”

Tabell 21. Uppskattat antal patienter där Spravatobehandling kan vara aktuellt (extrapolering av data från region Stockholm)

	2020	2021**	2022**	2023**
Prevalenta: antal patienter där Spravatobehandling kan utgöra ett alternativ (TRIST)	24000			
Incidenta*: antal nya patienter där Spravato-behandling kan utgöra ett alternativ (TRIST)	3000			
Uppskattat antal patienter som erhåller Spravatobehandling	■	■	■	■

*Baserat på antal nya patienter som uppnår behandlingsresistens per år i specialistvården (ca 63% av samtliga vårdgrenar, som anges i texten ovan)

**Antalet prevalenta/ incidenta patienter har inte angetts då det finns stor osäkerhet kring den faktiska populationen pga anledningar diskuterade ovan.

TLV:s diskussion

Givet det av företaget uppskattade antalet patienter som är aktuella för behandling med Spravato utgår TLV från TLV:s grundscenario för att beräkna budgetpåverkan.

Tabell 22. Budgetpåverkan

	2020	2021	2022	2023
Antal patienter	■	■	■	■
Total läkemedelskostnad	■	■	■	■
Total läkemedelskostnad + övriga sjukvårds- och direkta kostnader	■	■	■	■

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Företaget har utfört en hälsoekonomisk analys av behandling med Spravato + ny oral antidepressiv behandling jämfört med behandling av en ny oral antidepressiv behandling utan tilläggsbehandling för patienter som inte uppnått tillräcklig effekt av två tidigare läkemedelsbehandlingar. Den genomsnittliga totala läkemedelskostnaden för tilläggsbehandling av Spravato är ca 120 000 kronor och effekten av behandling med Spravato innebär att fler patienter uppnår ett stadie som innebär att de är återhämtade jämfört med ingen tilläggsbehandling.

TLV bedömer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är ca 600 000 kronor och att patienter i genomsnitt vinner 0,26 kvalitetsjusterade levnadsår.

Resultaten i TLV:s utvärdering av den hälsoekonomiska analysen bedöms ha hög osäkerhet vilket innebär att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår kan vara högre eller lägre än i TLV:s grundscenario. Osäkerheten beror främst på antaganden om hur många patienter som observeras samtidigt av sjukvårdspersonal vid behandling och de kliniska studiernas överförbarhet till svenska förhållanden.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE i England har utvärderat behandling med Spravato och rekommenderar inte behandlingen eftersom kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i deras analys är högre än vad de normalt brukar acceptera.

<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10371/documents/html-content-2>

5 Referenser

- [1] Behandlingsrekommendation, "Läkemedelsbehandling av depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna," *Information från Läkemedelsverket 6:2016*, 2016.
- [2] A. Wessling and J. Ramsberg, " Genomgången av läkemedel mot depression. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket," 2008.
- [3] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer: Vård vid depression och ångestsyndrom, 2017-12-4," 2017.
- [4] "Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU): Behandling av depressionssjukdomar: En systematisk litteraturöversikt," 2004.
- [5] A. J. Rush, M. H. Trivedi, S. R. Wisniewski, A. A. Nierenberg, J. W. Stewart, D. Warden, *et al.*, "Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report," *Am J Psychiatry*, vol. 163, pp. 1905-17, Nov 2006.
- [6] Janssen-Cilag, "Produktresumé: Spravato (esketamin) 28 mg nässpray, lösning," 2019.
- [7] J. Reutfors, T. M. Andersson, P. Brenner, L. Brandt, A. DiBernardo, G. Li, *et al.*, "Mortality in treatment-resistant unipolar depression: A register-based cohort study in Sweden," *J Affect Disord*, vol. 238, pp. 674-679, Oct 1 2018.
- [8] J. Lundberg, "Treatment Resistant Depression In Stockholm (TRIST): disease burden estimations, treatment trajectories and healthcare consumption from a longitudinal population-based cohort," *Poster ECNP 2019*, 2019.
- [9] "EMA:s kommitté för humanläkemedel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), Assessment report Spravato, International non-proprietary name: esketamine, EMA/614876/2019," vol. 21 November, 2019.
- [10] Y. Wei, L. Chang, and K. Hashimoto, "A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers," *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, vol. 190, p. 172870, 2020/03/01/ 2020.
- [11] P. Davies, S. Ijaz, C. J. Williams, D. Kessler, G. Lewis, and N. Wiles, "Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 12, p. Cd010557, Dec 17 2019.
- [12] "European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. 2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf," 2013.
- [13] M. Fedgchin, M. Trivedi, E. J. Daly, R. Melkote, R. Lane, P. Lim, *et al.*, "Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1)," *Int J Neuropsychopharmacol*, vol. 22, pp. 616-630, Oct 1 2019.
- [14] V. Popova, E. J. Daly, M. Trivedi, K. Cooper, R. Lane, P. Lim, *et al.*, "Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study," *Am J Psychiatry*, vol. 176, pp. 428-438, Jun 1 2019.
- [15] R. Ochs-Ross, E. J. Daly, Y. Zhang, R. Lane, P. Lim, R. L. Morrison, *et al.*, "Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3," *Am J Geriatr Psychiatry*, vol. 28, pp. 121-141, Feb 2020.
- [16] E. J. Daly, M. H. Trivedi, A. Janik, H. Li, Y. Zhang, X. Li, *et al.*, "Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial," *JAMA Psychiatry*, vol. 76, pp. 893-903, Jun 5 2019.
- [17] E. Wajs, L. Aluisio, R. Holder, E. J. Daly, R. Lane, P. Lim, *et al.*, "Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression:

- Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2)," *J Clin Psychiatry*, vol. 81, Apr 21 2020.
- [18] M. Ekman, O. Granström, S. Omérov, J. Jacob, and M. Landén, "The societal cost of depression: evidence from 10,000 Swedish patients in psychiatric care," *J Affect Disord*, vol. 150, pp. 790-7, Sep 25 2013.
- [19] P. Sobocki, M. Ekman, H. Agren, B. Runeson, and B. Jönsson, "The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression," *Int J Clin Pract*, vol. 60, pp. 791-8, Jul 2006.
- [20] F. H. Gronemann, M. B. Jorgensen, M. Nordentoft, P. K. Andersen, and M. Osler, "Incidence of, Risk Factors for, and Changes Over Time in Treatment-Resistant Depression in Denmark: A Register-Based Cohort Study," *J Clin Psychiatry*, vol. 79, May 29 2018.