



**Behandlingsrådets evaluerings-
design vedrørende
repetitiv transkranial magnetisk
stimulation til behandling af
voksne patienter med
behandlingsresistent depression**

Behandlingsrådet

Om Behandlingsrådets evalueringsdesign

Formål

Denne evaluering har til formål at danne grundlag for Behandlingsrådets anbefaling vedr. repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS) til behandling af voksne patienter med behandlingsresistent depression.

Proces

Behandlingsrådet besluttede d. 5. oktober 2023 at igangsætte en evaluering af egen drift vedrørende rTMS til behandling af voksne patienter med behandlingsresistent depression. En evaluering af egen drift indebærer, at Behandlingsrådet varetager selve evalueringen. Evalueringen er igangsat på baggrund af Behandlingsrådets proces for identifikation, screening og udvælgelse af allerede publicerede internationale Health Technology Assessments (HTA'er) fra Storbritannien, Norge, Finland og Sverige. Evaluering af rTMS til behandling af voksne patienter med behandlingsresistent depression er udgivet af Health Technology Wales i november 2021. Evalueringsforslaget fremgår på Behandlingsrådets hjemmeside.

Nærværende evalueringsdesign tager afsæt i en publiceret HTA fra Health Technology Wales fra november 2021, som evalueringen er initieret af. Evalueringsdesignet er derefter tilpasset til at afspejle en dansk klinisk praksis i et samarbejde mellem Fagudvalget vedrørende rTMS til behandling af voksne patienter med behandlingsresistent depression og Behandlingsrådets sekretariat. Evalueringsrapporten tager udgangspunkt i nærværende evalueringsdesign, Behandlingsrådets proceshåndbog og metodevejledning for evalueringer. Der vil ikke blive udarbejdet en ansøgning, da Behandlingsrådet varetager evalueringen. Kommissoriet for fagudvalget kan sammen med de øvrige dokumenter ligeledes findes på Behandlingsrådets hjemmeside.

Vejledning

Evalueringen tager udgangspunkt i fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi. Belysning af perspektiverne er baseret på en gennemgang samt faglig vurdering af den nuværende tilgængelige evidens.

Oplysninger om dokumentet

Godkendelsesdato:	Dokumentnummer:	Versionsnummer:
05.10.2023		1.0

Versionsnummer:	Dato:	Ændring:
1.0	07.03.2024	Godkendt af Behandlingsrådet

INDHOLD

1 Begreber og forkortelser	3
2 Afgrænsning	4
3 Baggrund.....	5
3.1 Depression.....	5
3.2 Standard klinisk praksis for behandling af depression	5
3.3 Repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS) som behandlingsmetode.....	6
3.4 Behandlingsresistent depression som patientpopulation for nærværende evaluering	7
4 Evalueringsspørgsmål	8
4.1 Effektmålsbeskrivelse	9
5 Patientperspektivet	11
6 Organisatoriske implikationer	12
7 Sundhedsøkonomi	13
7.1 Valg af sundhedsøkonomisk analyse	13
7.2 Sundhedsøkonomiske rammer.....	14
8 Søgestrategi	17
Søgning efter eksisterende HTA-rapporter	17
Søgning efter systematiske reviews og primærstudier.....	17
9 Evidensens kvalitet	19
10 Referencer	20
11 Fagudvalgets sammensætning.....	22

1

Begreber og forkortelser

BDI	Becks Depression Inventory
BIA	Budgetkonsekvensanalyse (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CUA	<i>Cost-utility</i> analyse
DKK	Danske kroner
DLPFC	Dorsolateral præfrontal cortex
EQ-5D	<i>EuroQol-5Dimensions</i>
ECT	Elektrokonvulsiv terapi
GRADE	System til at vurdere evidens (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HTA	Health Technology Assessment
iTBS	Intermitterende Theta Burst Stimulering (<i>Intermittent Theta Burst Stimulation</i>)
MDI	Major Depression Inventory
MKRF	Mindste kliniske relevante forskel
NIBS	Non-invasive Brain Stimulation
NNT	Number needed to treat
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)
RR	Relativ risiko
rTMS	Repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation
SF-12, 36	Short-form 12, Short-form 36
TMS	Transkraniel Magnetisk Stimulation
QALY	Kvalitetsjusterede leveår (<i>Quality Adjusted Life Years</i>)

2

Afgrænsning

Nærværende evaluering vil primært tage udgangspunkt i HTA'en fra Health Technology Wales publiceret i november 2021. Health Technology Wales har anvendt litteratursøgningen på det kliniske evidensgrundlag fra en tidligere HTA fra Ontario Health (publiceret i maj 2021) og har ekskluderet den del af litteraturen fra denne HTA, som omhandler patienter med bipolar lidelse, og foretaget opdaterede meta-analyser på det resterende evidensgrundlag.

Indeværende PICO er baseret på den, der blev anvendt af Health Technology Wales' HTA i deres analyse i 2021. Fagudvalget har foretaget følgende afgrænsninger ift. valg af patientpopulation, intervention og komparator for at sikre relevans for den danske kontekst.

Afgrænsning af patientpopulation

Evalueringen tager udgangspunkt i patienter, der lider af unipolar depression, som ikke har responderet succesfuldt til farmakologisk behandling, eller af andre årsager ikke er indiceret til antidepressiv farmakologisk behandling, i klinisk term benævnt behandlingsresistent depression. Andre diagnoser såsom bipolar depression er ekskluderet, på grund af variationen i behandlingsregimer mellem disse diagnoser.

Afgrænsning af intervention

Der findes forskellige protokoller af rTMS-behandling. Nærværende evaluering inkluderer følgende rTMS protokoller:

- Højfrekvens stimulering af den venstre dorsolaterale præfrontale cortex (venstre DLPFC) med 10-20 Hz
- Lavfrekvens stimulering af den højre dorsolaterale præfrontale cortex (højre DLPFC) med 1 Hz
- Intermittent thetaburst stimulering (iTBS) af venstre DLPFC

Interventionen evalueres som en produktkategori af forskellig rTMS udstyr. Der skelnes derfor ikke mellem forskellige produkter i nærværende evaluering.

Afgrænsning af komparator

Indeværende evaluering inkluderer følgende komparatorer:

- Sham rTMS (placebo)
- Elektrokonvulsiv terapi (ECT)
- Farmakologisk behandling

3

Baggrund

3.1 Depression

Depression er en af de mest almindelige psykiske lidelser, der påvirker millioner af mennesker verden over. Globalt set udgør depression 4,4% af den totale, globale sygdomsbyrde. WHO anslår, at depression vil blive den anden mest belastende sygdom på verdensplan indenfor de næste 20 år, hvad angår sygdomsbyrde og økonomiske konsekvenser for samfundet [1].

Prævalensen af unipolar depression i Danmark er estimeret til at udgøre 3,3% af befolkningen [2], hvilket i 2022 svarede til knap 200.000 personer (baseret på befolkningstal fra december 2022) [3]. For den økonomiske byrde i sundhedsvæsenet betyder det, at depression medfører udgifter for over 9,7 mia. DKK til behandling, pleje og medicin [1,4].

Fordelingen af den prævalente forekomst mellem kvinder og mænd for behandlingskrævende depression i Danmark er hhv. 15-25% og 7-12%, hvilket indikerer, at depression er dobbelt så hyppig hos kvinder sammenlignet med mænd [5].

Depressionens sværhedsgrad defineres på baggrund af de depressive symptomer, heriblandt kernesymptomerne; sygeligt nedtrykthed, nedsat lyst eller interesse, nedsat energi eller øget træthed samt ledsagesymptomer i form af bl.a. søvn- og appetitforstyrrelser. Det anslås af både internationale og danske undersøgelser, at det er mindre end halvdelen af personer med diagnosen depression som modtager behandling. Dermed er der en stor gruppe af patienter med depression, som er underbehandlet [5].

Diagnosen depression stilles på baggrund af flere redskaber, herunder anerkendte diagnostiske kriterier, hvor patienten i mindst 2 uger skal være præget af minimum to kernesymptomer såsom nedtrykthed/depressivt stemningsleje og nedsat lyst eller interesse og rangeres i sværhedsgrad (let, moderat, svær) ud fra antallet af tilhørende ledsagesymptomer såsom selvbebrejdelser eller skyldfølelse og tanker om død eller selvmord. I diagnostisk sammenhæng kan der samtidig anvendes validerede spørgeskemaer såsom Major Depression Inventory (MDI), Becks Depression Inventory (BDI-II) eller Hamiltons Depression Rating Scale (HDRS). De validerede spørgeskemaer kan anvendes til at kvantificere sværhedsgraden af depressionen og dermed bidrage til valget af behandlingsregime.

3.2 Standard klinisk praksis for behandling af depression

Behandling af depression foregår i tæt samarbejde mellem patientens almen praktiserende læge og speciallæge i psykiatri med evt. tilhørende samtalebehandling ved psykoterapeut afhængig af den/de behandlingsmetoder, der vurderes bedste valg for den enkelte patient. Så snart der er medicinsk behandling involveret for patientgruppen mellem 18 og 24 år, har en speciallæge i psykiatri behandlingsansvaret, men kan i stabil fase overgå til patientens egen læge. Patienter fra 25 år behandles typisk i almen praksis, såfremt der er tale om let til moderate depressioner med lange raske intervaller. Ved manglende effekt af behandling, ved forværring af sygdom eller ved relativt hyppige episoder foregår behandlingsansvaret i psykiatrien og ikke i almen praksis. Akut indlæggelse på en psykiatrisk afdeling kommer på tale i de tilfælde, hvor den behandlingsansvarlige læge vurderer, at patienten eksempelvis er svært selvmordstruet. Derfor er den behandlingsansvarlige læge forpligtet til løbende at vurdere patientens selvmordsrisiko [5].

Flere behandlingsmetoder anvendes i Danmark til behandling af depression. Overordnet set omfatter behandlingsmetoderne farmakologisk behandling, samtaleterapi og ECT ved de sværeste tilfælde. Valget af behandlingsmetode afhænger i høj grad af sygdommens ætiologi, sværhedsgrad, kombination og kompleksitet af symptombilledet og patientens behandlingshistorik. Den rette behandling er derfor betinget af et komplekst diagnostisk forløb, som både baseres på screening, blodprøver og ofte tværfaglig koordination med det somatiske sundhedsvæsen.

I dansk klinisk praksis er det anerkendt, at patienten tilbydes forskellige former for samtalebehandling ved milde og moderate depressioner og at tilbyde antidepressiv medicin, hvor der er tale om moderate til svære depressioner. Det er ofte standardpraksis, at patienter med depression tilbydes en kombination af medicin og samtalebehandling. ECT behandling er indiceret ved depressiv stupor, akut suicidalfare og behandlingsresistens. Denne patientgruppe lider af den mest alvorlige form for depression og kendetegnes ofte ved at være indlagt på en psykiatrisk afdeling. ECT-behandling er anerkendt for at være den mest effektive korttids-behandling og kan være livreddende pga. sin hurtigt indtrædende effekt ved de mest alvorlige, svære depressioner. ECT gennemføres i narkose og er dermed, for sundhedsvæsenet, en ressourcetung behandlingsopgave. Det gives tre gange ugentligt indtil patienten har modtaget 10-12 behandlinger. Effekten af ECT er veldokumenteret, men beskrives som havende generende bivirkninger, såsom muskelsmerter, hovedpine og retrograd amnesi.

Litteraturen beskriver bl.a. ECT, sham rTMS og farmakologisk behandling som relevante komparatorer som afspejler standard klinisk praksis i Danmark. Der skal være en opmærksomhed på, at den udenlandske litteratur kan afspejle forskellig klinisk praksis og dermed beskrive nogle komparatorer til behandling af behandlingsresistent depression som ikke nødvendigvis er standard klinisk praksis i Danmark for den inkluderede patientpopulation.

3.3 Repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS) som behandlingsmetode

Repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS) er i december 2022 omklassificeret af den europæiske kommission for implementering af regulativer om medicinsk udstyr, fra risikoklasse IIa til risikoklasse III (medicinsk udstyr på linje med kirurgisk invasivt udstyr). Omplaceringen er begrundet med, at ændringer i hjernens neuronale aktivitet kan have langvarige effekter og eventuelle uønskede hændelser kan dermed potentielt også være langvarige eller irreversible [7].

Ikke-invasiv hjernestimulering (*non-invasive brain stimulation*, NIBS) er en samlet gruppe af hjernestimulerings-teknikker, som anvendes til at ændre hjerneaktiviteten ved at påvirke den elektriske og kemiske aktivitet af neuroner mhp. enten at øge eller reducere specifikke områder eller nervekredsløb i hjernen [8].

rTMS er en NIBS stimulerings-teknik, der anvender elektromagnetisk stråling til at modulere neuronaktiviteten i bestemte områder af hjernen. Der eksisterer flere forskellige protokoller af rTMS, der karakteriseres på baggrund af frekvensen og intervallet af de genererede magnetiske impulser; herunder dyb TMS, intermitterende theta burst stimulering (iTBS), kontinuerlig theta burst stimulering, høj- eller lavfrekvens rTMS og uni- eller bilateral rTMS [9].

Nærværende evaluering afgrænser sig til rTMS behandling og dennes forskellige stimulationsparametre. Gentagen rTMS behandling over en given periode vil resultere i længerevarende ændringer i hjerneaktiviteten. Indenfor rTMS er der særligt to behandlingsprotokoller, som er de mest belyste i

litteraturen, højfrekvent rTMS¹ og lavfrekvent rTMS². Der er efterhånden et stort antal kliniske studier, der undersøger effekten af rTMS på depression. Nogle kliniske studier og meta-analyser viser lovende resultater af rTMS ved behandling af depression. Der er stigende international interesse for rTMS som et alternativt behandlingstilbud, da det potentielt kan være en skånsom og effektiv behandling til depressive patienter, der ikke responderer på andre terapier. Teknikken er godkendt i USA af Food and Drug Administration på indikationen depression [10].

En nyere rTMS protokol kaldes intermitterende Theta Burst Stimulering (iTBS). Denne protokol består af færre og højere frekvenser af impulser sammenlignet med højfrekvens rTMS. iTBS protokollen menes at producere hurtigere, men også mere langvarige ændringer i hjernen, sammenlignet med standard højfrekvente protokoller [8].

rTMS-behandling adskiller sig fra konventionel behandling af depression ved at kræve dagligt fremmøde i et individuelt sammensat forløb, som kan strække sig over 10-40 dage og tage alt imellem 5-30 minutter. Den mest optimale behandlingsvarighed er endnu ikke fastlagt.

Der findes flere producenter af rTMS udstyr på markedet. De tilgængelige produkter forventes at være klinisk ligeværdige, hvilket betyder, at behandling med det ene produkt fremfor det andet produkt ikke forventes at have forskellig behandlingseffekt. Produkterne kan indstilles i de forskellige protokoller, der angiver frekvensen og intervallet af den magnetiske stråling, som skal anvendes som behandlingsmetode. Denne evaluering behandler de tilgængelige produkter på markedet ligeligt og dermed som en produktkategori, hvilket betyder, at Behandlingsrådets evaluering ikke kommer til at fremhæve enkeltstående produkter i evalueringen og anbefalingen, men at evalueringen udtaler sig samlet set om rTMS behandling indenfor kategorien af rTMS udstyr.

3.4 Behandlingsresistent depression som patientpopulation for nærværende evaluering

Definitionen af behandlingsresistent depression er uklar og der er ikke international konsensus vedr. grænsen for hvornår en patient vurderes behandlingsresistent. Fagudvalget bemærker at følgende definition af behandlingsresistens for patienter med unipolar depression anvendes i Danmark. Unipolar depression defineres som behandlingsresistent, når patienten ikke har opnået remission efter at have forsøgt mindst to forløb med antidepressiv medicin fra forskellige farmakologiske klasser, og behandlingen har været adækvat med hensyn til dosis, varighed og kompliance. Dertil er det en lægefaglig opgave at udelukke andre årsager til manglende respons på behandling, herunder bl.a. om der kan være tale om andre somatiske eller psykiske årsager til symptomerne eksempelvis bipolar lidelse, demens eller misbrug. Det anslås, at mellem 25-50% af de patienter, der behandles for en akut depressiv episode, ikke responderer tilfredsstillende på behandlingen indenfor en periode på 12 uger [11]. Det skønnes, at 14% af patienter med moderat til svær depression bliver udredt og behandlet uden en tilfredsstillende effekt. Jo længere tid patienterne forbliver ubehandlet eller utilstrækkeligt behandlet, jo sværere vil depressionen være at behandle, og risikoen for at blive behandlingsresistent vil dermed øges [12]. I den nuværende danske praksis tilbydes rTMS udelukkende som behandling til patienter med behandlingsresistent depression. Det betyder samtidig at vurderingen af behandlingsresistens er vigtig for de vanskeligt behandlelige patienternes mulighed for at modtage anden form for behandling end hvad almen praksis kan tilbyde. Organiseringen af behandlingsforløbet på nuværende tidspunkt er således, at patienten får en henvisning til lokalpsykiatrien mhp. mere specialiseret behandling, herunder eksempelvis rTMS behandling som supplement til anden behandling, når almen praksis har vurderet, at patienten er behandlingsresistent overfor standard behandling med antidepressiva.

¹ Administreres overfor den venstre dorsolaterale præfrontale cortex

² Administreres overfor den højre dorsolaterale præfrontale cortex

4

Evalueringsspørgsmål

For at fokusere evalueringen vedrørende rTMS til behandling af patienter med behandlingsresistent depression, har fagudvalget opstillet nedenstående evalueringsspørgsmål. Evalueringsspørgsmålet har til formål at afgrænse evalueringen vedrørende rTMS til behandling af patienter med behandlingsresistent depression. I nedenstående afsnit fremgår evalueringsspørgsmål, den tilhørende PICO, samt beskrivelsen af de effektmål, som fagudvalget har vurderet klinisk relevante at belyse ift. vurdering af teknologiens kliniske effekt og sikkerhed.

Evalueringsspørgsmål Bør behandling med rTMS tilbydes som tillægsbehandling til voksne patienter med behandlingsresistent unipolar depression?

Besvarelsen af evalueringsspørgsmålet tager udgangspunkt i specifikationen af *population, intervention, comparator* og *outcome* (PICO), som angivet i Tabel 1. PICO er rammesættende for alle fire perspektiver i evalueringen. Med afsæt i specifikationen, vil evalueringen indeholde en sammenligning af rTMS overfor sham rTMS, farmakologisk behandling og ECT.

Af Tabel 1 fremgår endvidere de effektmål, som fagudvalget vurderer, er de væsentligste for patientgruppen, der er omfattet af evalueringen. For hvert effektmål har fagudvalget rangeret vigtigheden, angivet den ønskede måleenhed og fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). MKRF er et udtryk for den absolutte forskel i effekt, der vurderes at have en betydning for patientgruppen, og som i klinisk praksis kan være afgørende for, om rTMS bør anbefales til anvendelse ved voksne patienter med behandlingsresistent depression.

Tabel 1 – Specifikationer for PICO.

PICO	Specifikation
	Patienter over 18 år med moderat til svær episode af behandlingsresistent unipolar depression.
	Populationen inkluderer følgende ICD-10 koder: F32 (depressiv enkeltepisode) herunder: F32.1, F32.2, F33 (periodisk depression) herunder: F33.1 og F33.2
	Eksklusionskriterier for populationen:
Population:	<ul style="list-style-type: none">• Pågående alkoholmisbrug (pga. risiko for krampeanfald under abstinensstilstand)• Manisk episode• Aktuel psykotisk episode• Presserende selvmordstanker• Nylig blodprop (under 3 mdr.) og aktuel hjerneblødning• Fremmede færomagnetiske metallegemer i hoved og brystkasse
	Repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS) behandling.
Intervention:	Interventionen inkluderer følgende behandlingsprotokoller: <ul style="list-style-type: none">• Højfrekvens stimulering af den venstre dorsolaterale præfrontale cortex (venstre DLPFC) med 10-20 Hz

- Lavfrekvens stimulering af den højre dorsolaterale præfrontale cortex (højre DLPFC) med 1 Hz
- Intermittent thetaburst stimulering (iTBS) af DLPFC

Komparator:	<ul style="list-style-type: none"> • Sham rTMS • Farmakologisk behandling • Elektrokonvulsiv terapi (ECT)
--------------------	--

Effektmål: (vigtighed)	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Remissionsrate (kritisk)	Andel, der opnår remission på valideret depressionsskala.	10%-point opgjort ved endt behandling
Responstrate (kritisk)	Responstrate (defineret som $\geq 50\%$ reduktion i depressionsscore)	10%-point opgjort ved endt behandling
Recidivrate (kritisk)	Opgjort som det er gjort i de inkluderede studier	Baseret på opgørelsesmetoden
Helbredsrelateret livskvalitet (kritisk)	European Quality of Life questionnaire in five dimensions (EQ-5D)	0,028 opgjort ved endt behandling
Frafald (vigtig)	Opgjort som andel af patienter, der ophører behandlingen præmaturo	10%-point opgjort ved endt behandling (sammenholdes kun med ECT)
Uønskede hændelser (bivirkninger) (kritisk)	Opgjort som det er gjort i de inkluderede studier	Baseret på opgørelsesmetoden

Belysningen af den kliniske effekt og sikkerhed baseres på eksisterende litteratur identificeret via den systematiske litteratursøgning (afsnit 8). Fagudvalget indstiller, at den kliniske effekt og sikkerhed baseres på randomiserede kontrollerede studier. Såfremt enkelte effektmål ikke kan beskrives af randomiserede kontrollerede studier, bør der anvendes evidens fra non-randomiserede komparative kohortestudier.

4.1 Effektmålsbeskrivelse

I gennemgangen af målene for effekt- og sikkerhed, som fremgår af PICO-specifikationen, udfolder fagudvalget vigtigheden, måleenheden og fastsættelsen af MKRF. Fagudvalget har valgt effektmålene ud fra, hvad der er af primær betydning for patientpopulationen i valget mellem rTMS behandling og standardbehandling.

4.1.1 Remissionsrate (Kritisk)

Remissionsrate karakteriseres her som den procentmæssige andel af personer, der opnår samme psykologiske og sociale funktionsniveau, som de oplevede før begyndelsen af depressionen. Hvorvidt remission er opnået, kan vurderes af en behandler eller ved hjælp af en valideret rating skala/spørgeskema. Eksempelvis, er remission på HDRS defineret som en pointscore på ≤ 7 . På Montgomery and Asberg Depression Rating Scale er remission defineret som en pointscore på ≤ 12 [13] og på Patient Health Questionnaire en score på ≤ 4 . Fagudvalget vurderer at MKRF er 10%-point og effektmålet bør opgøres efter endt behandling.

4.1.2 Responstrate (Kritisk)

Responstrate adskiller sig fra remissionsrate og behandlingseffekt målt ved depressionsskala ved, at informere om, andelen af patienter, der opnår en positiv effekt af behandlingen, men ikke

nødvendigvis opnår fuld remission og kan dermed være med til at belyse mere subtile forskelle i interventionerne. Responsrate defineres som andelen af patienter, der opnår en $\geq 50\%$ reduktion i depressionsscore. Fagudvalget vurderer at MKRF er 10%-point mellem intervention og komparator og effektmålet bør opgøres efter endt behandling.

4.1.3 Recidivrate (Kritisk)

Recidivrate defineres som andelen af patienter, der oplever tilbagefald inden for en specificeret tidsramme efter afsluttet behandling. For eksempel kan det måles som andelen af patienter, der oplever genoptagelse af depressive symptomer inden for et år efter afsluttet behandling. Da definitionen af recidivrate ofte varierer mellem studier, inkluderes alle studier, der anvender variationer af dette effektmål og grupperes efter definitionen.

4.1.4 Helbredsrelateret livskvalitet (Kritisk)

Jævnfør Behandlingsrådets metodevejledning for evalueringer bør helbredsrelateret livskvalitet indgå og være et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at helbredsrelateret livskvalitet bør indgå og måles med det generiske EuroQol-5Dimensions-5Levels spørgeskema (EQ-5D-5L). Fagudvalget vurderer, at spørgeskemaet Short Form 36 (SF-36) og Short Form 12 (SF-12) begge også anvendes hyppigt i litteraturen og vil derfor inkluderes. Der er identificeret en MKRF i litteraturen på 0,028 ændring i indeksscore [17]. Fagudvalget vurderer, at denne skal udgøre MKRF og foretrækker effektmålet opgjort efter længst mulig opfølgningstid.

4.1.5 Frafald (Vigtig)

Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt at opgøre frafaldsraten ved rTMS i forhold til frafaldsraten ved komparatorerne, da dette kan have betydelig indflydelse på udbyttet heraf. Frafald opgøres som den procentuelle andel af personer, der afbryder behandlingen præmaturligt (drop-out ratio) eller gennemfører med sporadisk fremmøde, så behandlingen definitivt ikke er modtaget. Fagudvalget vurderer at MKRF er 10%-point og opgøres ved endt behandling.

4.1.6 Uønskede hændelser (bivirkninger) (Vigtig)

Behandlingsmulighederne for behandlingsresistent depression er forbundet med risici for uønskede hændelser. Typen og alvorligheden af de uønskede hændelser afhænger af behandlingen, og fagudvalget finder derfor effektmålet vigtigt for vurderingen af de forskellige behandlingsmuligheder. Jævnfør Behandlingsrådets metodevejledning skal uønskede hændelser som hovedregel belyses i beskrivelsen af den kliniske sikkerhed. Uønskede hændelser defineres som uønskede effekter af behandlingen hos patienten. Eksempler på uønskede hændelser er hovedpine, hudproblemer, svimmelhed og smerte. Fagudvalget vurderer, at det er relevant at undersøge forskellen i andelen af patienter med én eller flere uønskede hændelser mellem de forskellige behandlingsmuligheder. Da definitionen af uønskede hændelser eller bivirkninger ofte varierer mellem studier, inkluderes alle studier, der anvender variationer af dette effektmål og grupperes efter definitionen. Fagudvalget ønsker effektmålet ved både kort (<6 måneders) og lang (>6 måneders) opfølgningstid, og med afsæt i effektmålets alvorlighed vurderer fagudvalget at enhver statistisk signifikant forskel er klinisk relevant.

5

Patientperspektivet

Jævnfør Tabel 1 (det kliniske spørgsmål med tilhørende PICO-specifikation) og afsnit 4.2 (effektmålsbeskrivelse) indstiller fagudvalget, at effekten af de inkluderede behandlingsalternativer belyses med udgangspunkt i patientrapporterede, kvantificerbare mål. Omdrejningspunktet for patientperspektivet er at supplere denne viden med patienterfaringer, -oplevelser og -holdninger af kvalitativ karakter.

Besvarelsen af emnerne vedr. Patientperspektivet (Tabel 2) belyses med publicerede studier eller rapporter på emnerne. Såfremt denne type viden ikke findes, kan emnerne belyses med udgangspunkt i anden eksisterende evidens/information af kvalitativ karakter.

Hvis det vurderes, at der er væsentlige overlap mellem fund for emnerne, er det ikke nødvendigt at belyse emnerne særskilt. Hvor det vurderes relevant, kan emnerne belyses i sammenhæng. I forbindelse med gennemgangen af emnerne skal der angives referencer for fund.

Fagudvalget er bevidst om og gør opmærksom på, at evidens vedr. patientperspektivet som oftest ikke er af komparativ karakter, dvs. at undersøgelser ikke forventes at inkludere en direkte sammenligning af oplevelser ved de inkluderede behandlingsalternativer.

Tabel 2 - Emner der forventes belyst i forbindelse med patientperspektivet

Emne	Beskrivelse
Præferencer mellem behandlingsalternativer	Det ønskes belyst om patienterne i den definerede patientpopulation har præferencer for valget mellem rTMS og komparator. Såfremt præferencer kan belyses, vil en række faktorer, der kan være påvirkende for patienternes ønske eller valg af behandling fremgå.
Patienternes oplevelse af behandlingsforløbet, i relation til tidsforbrug, behandlingsvarighed og geografisk ulighed	Behandling med rTMS kræver dagligt fremmøde i klinikken i 2-6 uger af 15-30 minutters varighed, afhængig af det individuelle behandlingsforløb. Det ønskes belyst hvilken betydning et rTMS behandlingsforløb og -varighed kan have for patienter med depression, og hvorvidt den geografiske faktor er begrænsende for patientens oplevelse af mulighed for behandling. Såfremt dette er tilfældet, ønskes det belyst, hvilke faktorer der påvirker denne oplevelse, f.eks. om der er bestemte patientgrupper indenfor den definerede population, som er særligt udfordrede. Derudover ønskes det belyst, hvordan patienterne oplever effekten af behandling med rTMS.
Patienternes oplevelse af bivirkninger relateret til behandlingsalternativerne	Litteraturen beskriver en række bivirkninger såsom sammentrækninger i ansigtsmuskulaturen, smerter hvor stimulans er påført samt hovedpine. Det ønskes belyst om patienterne oplever generende bivirkninger. Såfremt bivirkninger opleves generende, ønskes det belyst, om de oplevede bivirkninger påvirker patientens daglige aktiviteter og gøremål. En kvantitativ opgørelse af bivirkninger belyses i afsnit 4 i relation til klinisk effekt og sikkerhed. Denne belysning af bivirkninger skal understøtte den kvantitative opgørelse med kvalitative beskrivelser af hvordan patienterne oplever bivirkningerne ift. deres hverdag.

6

Organisatoriske implikationer

Fagudvalget har defineret emnerne vedrørende Organisatoriske implikationer i Tabel 3 og vurderer at disse emner har betydning for anvendelse af rTMS behandling af den inkluderede patientpopulation i det danske sundhedsvæsen.

Besvarelsen af emnerne vedr. Organisatoriske implikationer bør basere sig på publicerede studier eller rapporter inden for emnerne. Hvis ikke der eksisterer publicerede studier eller rapporter på emnerne, skal de belyses med udgangspunkt i anden eksisterende evidens/information af kvalitativ karakter.

Hvis det vurderes, at der er væsentlige overlap mellem fund for emnerne, er det ikke nødvendigt at belyse emnerne særskilt. Hvor det vurderes relevant, kan emnerne derfor belyses i sammenhæng. Ved gennemgang af emnerne skal der angives referencer for fund.

Tabel 3 - Emner der forventes belyst i forbindelse med de organisatoriske implikationer ved anvendelse af rTMS behandling i det danske sundhedsvæsen.

Emne	Beskrivelse
Beskrivelse af behandlingsforløb for patienter med behandlingsresistent depression	Det ønskes belyst, hvordan det/de overordnede behandlingsforløb ser ud for de inkluderede alternativer ift. den definerede patientpopulation. Det ønskes tydeliggjort hvilke forskelle i forløb og ressourceforbrug der er mellem rTMS behandling og standardbehandling for voksne patienter med behandlingsresistent depression. Behandlingsforløbene bør inkludere det samlede patientforløb på tværs af organisationer og sektorer samt afspejle eventuelle ændringer i forløb på tværs af de 3 regioner som tilbyder rTMS behandling.
Behandlingskapacitet i det offentlige sundhedsvæsen	Det ønskes belyst, hvordan en eventuel ændring i andelen af patienter, der vil blive behandlet med rTMS i større skala end i dag, kan påvirke den generelle behandlingskapacitet i det offentlige sundhedsvæsen, og hvilke ændringer det vil kræve, at imødekomme øget behandling med rTMS til patienter med behandlingsresistent depression.
Uddannelsesbehov og kompetencevedligeholdelse	I relation til at implementere rTMS som en ny behandlingsform i en klinik, ønskes det belyst hvad der kræves af personaleressourcer anvendt på uddannelse, supervision og kompetencevedligeholdelse mhp. at kunne varetage rTMS behandling.

7 Sundhedsøkonomi

Under perspektivet Sundhedsøkonomi, skal der, ved hjælp af en sundhedsøkonomisk evaluering, skabes et overblik over, om rTMS behandling er omkostningseffektiv at tilbyde som tillægsbehandling til voksne patienter med behandlingsresistent, unipolar depression.

I tillæg hertil skal det estimeres, hvilke budgetmæssige konsekvenser en eventuel positiv, national anbefaling af de forskellige behandlingsalternativer medfører for de samlede regionale sundhedsbudgetter.

Det sundhedsøkonomiske perspektiv inkluderer derfor en sundhedsøkonomisk evaluering og en budgetkonsekvensanalyse (*Budget Impact Analysis, BIA*).

I forbindelse med belysning af det sundhedsøkonomiske perspektiv afdækkes det, hvorvidt der eksisterer videnskabelig sundhedsøkonomisk litteratur på området. Eksisterende videnskabelig litteratur identificeres ved hjælp af en systematisk litteratursøgning efter sundhedsøkonomisk litteratur. Denne analyses litteratursøgning vil være en opdatering af Health Technology Wales litteratursøgning efter sundhedsøkonomisk litteratur. Søgestrategien er beskrevet i afsnit 8. Såfremt der ikke identificeres eksisterende videnskabelig litteratur som kan udgøre den sundhedsøkonomiske analyse efter nedenstående ramme i Tabel 4, udarbejdes en *de novo* sundhedsøkonomisk analyse af Behandlingsrådets sekretariat. Eksisterende sundhedsøkonomisk litteratur kan, såfremt det er relevant, anvendes som inspiration til bl.a. modelstruktur, inputestimer i form af sandsynligheder, effektestimater og omkostningsestimater – såfremt disse kan reflektere dansk praksis.

7.1 Valg af sundhedsøkonomisk analyse

Fagudvalget vurderer, at den sundhedsøkonomiske analyse af rTMS som tillægsbehandling til patienter med behandlingsresistent depression bør baseres på klinisk data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet og remission, som begge indgår som kritiske effektmål for evalueringen (Tabel 1, samt afsnit 4). Med udgangspunkt heri vurderer fagudvalget, at en *cost-utility* analyse (CUA), der undersøger forskelle i omkostninger og forskelle i kvalitetsjusterede leveår (QALY), kan afspejle omkostningseffektiviteten af de inkluderede behandlingsalternativer. Derudover udarbejdes en *cost-effectiveness* analyse (CEA), der undersøger forskelle i omkostninger og forskelle i tid i remission.

En CUA og en CEA bliver udarbejdet, såfremt der påvises en effektforskel af de inkluderede behandlingsalternativer på effektmålet 'helbredsrelateret livskvalitet' og effektmålet 'remission'.

Data på helbredsrelateret livskvalitet skal håndteres i henhold til Behandlingsrådets metodevejledning til evaluering af sundhedsteknologi og tekniske bilag vedr. helbredsrelateret livskvalitet, som kan findes på Behandlingsrådets hjemmeside.

Såfremt der ikke kan påvises en klinisk relevant effektforskel vedr. patienternes helbredsrelateret livskvalitet, udarbejdes analysen som en omkostningseffektivitetsanalyse på et øvrigt, af fagudvalget, vurderet relevant kritisk effektmål.

7.2 Sundhedsøkonomiske rammer

De nedenstående afsnit repræsenterer fagudvalgets overvejelser vedrørende valg og omfang af den sundhedsøkonomiske analyse samt budgetkonsekvensanalysen, herunder specifikt hvilke rammer, der afgrænser analyserne samt de bemærkninger fagudvalget har til disse. For øvrige metodiske elementer knyttet til udarbejdelsen af sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalyser henvises der til Behandlingsrådets metodevejledning for evalueringer samt vejledning i omkostningsopgørelse, som kan findes på Behandlingsrådets hjemmeside.

I Tabel 4 oplystes rammerne for den sundhedsøkonomiske analyse og den tilhørende budget-konsekvens analyse.

Tabel 4 - Rammerne for den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen.

	Sundhedsøkonomisk analyse	Budget-konsekvens analyse
Tidshorisont	3 år (Valg af tidshorisont beskrives i afsnit 7.2.1)	5 år.
Intervention	rTMS behandling	
Komparator(er)	Farmakologisk behandling ECT	
Analysemetode(r)	Cost-utility analyse (CUA) og Cost-effectiveness analyse (CEA)	Kasseøkonomisk analyse
Effekt mål	Kvalitetsjusterede leveår (<i>Quality adjusted life years</i> , QALY) og Tid i remission	DKK
Metode til ekstrapolering hvis relevant	Udføres i relevant omfang jævnfør Behandlingsrådets tekniske bilag samt Medicinrådets vejledning om anvendelse af forløbsdata i sundhedsøkonomiske analyser.	Ikke relevant
Analyseperspektiv	Begrænset samfundsperspektiv	Regionale sundhedsbudgetter beregnet samlet for de fem regioner
Omkostningskomponenter	<p>Omkostninger bør inkludere, men er ikke begrænset til:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teknologiomkostninger (apparaturløst og vedligehold, mv.) - Behandlingsomkostninger (personaleresourcer, medicin, konsultationer, indlæggelser mv.) - Løbende kontroller i forbindelse med behandling - Transportomkostninger og tidsforbrug for patienter direkte relateret til behandlingen (ikke relateret til hændelser (f.eks. indlæggelse) som følge af sygdommen). 	<p>Udgifter bør inkludere, men er ikke begrænset til:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Udgifter til teknologi - Udgifter til oplæring - Udgifter til behandling - Udgifter til kontrol
Følsomhedsanalyser	Jf. Behandlingsrådets metodevejledning og tekniske bilag foretages der probabilistiske- og one-way følsomhedsanalyser på de inkluderede parametre	Følsomhedsanalyser bør som minimum foretages på de følgende parametre:

og udføres scenarieanalyser afhængigt af relevansen for analysen.

- Andel af patienter der behandles med alternativerne
- Udgifter relateret til alternativerne

Der kan foretages yderligere scenarieanalyser afhængigt af relevansen for analysen.

7.2.1 Opmærksomhedspunkter i analyserne

Ved afrapportering af den sundhedsøkonomiske analyse skal der angives referencer for væsentlige antagelser, der ligger til grund for analysen. Fagudvalget opfordrer til, at antagelser baseres på data i det omfang, det er muligt. Hvis det er nødvendigt at basere antagelser på f.eks. ekspertudtalelser, skal der foreligge argumentation for rimeligheden af antagelserne.

Fagudvalget gør opmærksom på, at omkostningskomponenterne angivet i Tabel 4 inkluderer komponenter, der som *minimum* skal inkluderes i analyserne, dvs. at fagudvalget fortsat forventer, at der inkluderes omkostninger, som vurderes relevante under henvisning til Behandlingsrådets metodevejledning til evaluering af sundhedsteknologi og vejledning til omkostningsopgørelse.

Særlige opmærksomhedspunkter i forbindelse med den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer:

For *cost-utility* analysen:

- **Markov-model.** Fagudvalget vurderer, at det er relevant at udføre *cost-utility* analysen som en markov-model, da depression er en sygdom, hvor patientens helbredstilstand ændrer sig over tid, med risiko for tilbagefald af symptomer og remission ved behandlingsrespons.
- **Tidshorisont.** Den kliniske litteratur der undersøger effekten af rTMS overfor ECT- eller farmakologisk behandling på patienter med behandlingsresistent depression, har relativt korte observationstider (typisk 12 måneder), hvorfor fagudvalget vurderer, at base case analysen bør reflektere en tidshorisont som i højere grad læner sig op ad de opfølgningstider, der er anvendt i de kliniske studier. Nærværende analyses tidshorisont går dog udover de kliniske studiers observationstid, men læner sig op ad tidligere HTA'er fra Wales og Ontario. Fagudvalget bemærker også at en forholdsvis kort tidshorisont afspejlet i de ovennævnte HTA'er fint vil afspejle det kliniske behandlingsforløb med behandlingsalternativerne. Patienter som har opnået remission og har været stabil i 2 år, vil ved en ny episode af depression, starte på et nyt behandlingsforløb. Såfremt fagudvalget finder det relevant, kan der blive afprøvet forskellige tidshorisonter i følsomhedsanalyser mhp. at undersøge hvilken betydning tidshorisonten har for resultatet.
- **Modelstruktur.** Analyserne gennemføres som kohorteberegninger ved hjælp af Markovmodellering. Fagudvalget vurderer, at patienternes helbredsstadie skal revurderes i intervaller af 6 måneder (også kaldet cykluslængde). Denne cykluslængde er ligeledes anvendt i nylige *cost-utility* analyser på området [9,20,21]. Fagudvalget vurderer cykluslængden relevant til at reflektere den tid det tager for patienternes helbredstilstand at ændre sig til et evt. nyt stadie.

For budgetkonsekvensanalysen:

- **Patientpopulation.** I forbindelse med afrapportering af budgetkonsekvensanalysen skal der foreligge en beskrivelse af de antagelser, der ligger til grund for, hvor mange patienter med behandlingsresistent depression der forventeligt behandles med rTMS i løbet af budgetkonsekvensanalysens femårige tidshorisont, både i nuværende og nyt scenarie. Så vidt muligt vil data i BIA'en basere sig på regionernes data og data fra tilgængelige sundhedsregistre. Fagudvalget bemærker, at der kan være tale om en stor patientpopulation og at det dermed kan

være urealistisk at kunne tilbyde rTMS behandling til alle behandlingsresistente patienter med unipolar depression.

- **Behandlingskapacitet.** Fagudvalget bemærker, at en budgetkonsekvensanalyse også kan udarbejdes mhp. at afspejle hvad der er muligt at implementere i de 5 regioner af rTMS behandlingsforløb, når der tages højde for begrænset personaleressourcer og øvrige kapacitetsbegrænsninger. I så fald kan budgetkonsekvensanalysen også vise resultater på hvor mange patienter regionerne kan forvente at behandle over en 5 årig periode.

8

Søgestrategi

Som led i udarbejdelsen af evalueringsdesignet, foretager sekretariatet i samarbejde med fagudvalget en systematisk litteratursøgning, der har til formål at identificere eksisterende publiceret litteratur, der belyser den undersøgte sundhedsteknologi inden for de fire perspektiver, herunder klinisk effekt og sikkerhed, patientperspektivet, organisatoriske implikationer og sundhedsøkonomi.

Identifikationen af eksisterende videnskabelig litteratur foretages i tre trin. Første trin har til formål at identificere eksisterende health technology assessments (HTA-rapporter), som evalueringen af den undersøgte sundhedsteknologi helt eller delvist kan basere sig på. Såfremt sekretariatet ikke identificerer HTA-rapporter med tilsvarende specifikationer, som denne evaluering, søger sekretariatet efter systematiske reviews og metaanalyser, efterfulgt af en systematisk søgning efter primærstudier.

Ved godkendelsen af nærværende design er sekretariatet i gang med at udføre en systematisk litteratursøgning efter eksisterende HTA-rapporter. Dermed er arbejdet med identifikation af publiceret videnskabelig litteratur i proces og fortsætter i udarbejdelsen af den endelige evalueringsrapport.

Søgning efter eksisterende HTA-rapporter

Det første trin i søgestrategien er, som specificeret ovenfor, at foretage en ad hoc søgning efter HTA-rapporter vedr. rTMS behandling af behandlingsresistent depression. Dertil er det valgt at fremsøge eksisterende guidelines inden for området ved dette trin. Søgningsspecialisten i Behandlingsrådet anvender søgeord for rTMS og behandlingsresistent depression. Litteratursøgningen er afgrænset til hhv. engelsk, norsk, svensk og dansk i tidsperioden 2013-2024. Antal hits, databaser samt datoer for søgningerne vil fremgå af evalueringsrapporten.

Health Technology Assessments og guidelines, 2019-2024

Databaser og resultater:

Database	Platform	Resultat HTA	Dato
Diverse Internetkilder	Se nedenfor	5	09.01.2024
PubMed	PubMed.gov	27	09.01.2024
Embase	Embase.com	66	09.01.2024
I alt		98	
÷ dubletter vha. EndNote		79	

Søgning efter systematiske reviews og primærstudier

Næste skridt i søgeprocessen er at identificere nyere publiceret litteratur i form af systematiske reviews og primærstudier. Disse trin vil være afhængige af, om evalueringen kan baseres helt eller delvist på en eller flere eksisterende HTA'er eller guidelines. Søgningen planlægges derfor i forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsrapporten, men vil i udgangspunktet udgøres af søgeblokke for Patient (P) og Intervention (I) i henhold til PICO-specifikationen. For hvert af perspektiverne vil søgeblokkene suppleres af yderligere afgrænsninger i henhold til perspektivernes formål. Søgningernes tidsbegrænsning

vil afhænge af, om der er identificeret en relevant HTA eller guideline, men vil uanset være begrænset til videnskabelig evidens fra år 2013-2023 samt afgrænset til sprogene; dansk, engelsk, norsk og svensk. For patientperspektivet og organisatoriske implikationer kan det potentielt være relevant at inddrage grå litteratur eller anden eksisterende evidens, hvilket vil blive afklaret i forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsrapporten. I den systematiske søgning vil diverse konferencepublikationer blive sorteret fra. De specifikke søgeord, databaser, samt datoer for søgninger vil fremgå af evalueringsrapporten.

Klinisk Effekt og Sikkerhed, systematiske reviews og metaanalyser og RCT'er.

Databaser og resultater:

Database	Platform	Resultat Systematiske Reviews	Resultat RCT	Dato
PubMed	PubMed.gov	292	889	12.01.2024
Embase	Embase.com	394	645	15.01.2024
Cochrane Library	Wiley	0	1281	16.01.2024
I alt		686	2815	
÷ dubletter vha. EndNote		431	1886	

Patientperspektiv.

Databaser og resultater:

Database	Platform	Resultat	Dato
PubMed	PubMed.gov	61	16.01.2024
Embase	Embase.com	108	17.01.2024
CINAHL with Full Text	EBSCOhost	71	17.01.2024
PsycINFO	APA	37	18.01.2024
I alt		277	
÷ dubletter vha. EndNote		196	

Sundhedsøkonomi.

Databaser og resultater:

Database	Platform	Resultat	Dato
PubMed	PubMed.gov	44	05.03.2024
Embase	Embase.com	140	05.03.2024
CINAHL with Full Text	EBSCOhost	6	05.03.2024
I alt		190	
÷ dubletter vha. EndNote		145	

9

Evidensens kvalitet

Fagudvalget vurderer evidensens kvalitet med afsæt i værktøjerne i Tabel 3 i Behandlingsrådets [metodevejledning](#). Fagudvalget supplerer evalueringen af evidenskvalitet med en vurdering af om evidensgrundlaget er tilstrækkelig i relation til den risiko, som anvendelse af teknologien forventes at indebære.

10 Referencer

1. Danmark. Sundhedsstyrelsen. Sygdomsbyrden i Danmark : sygdomme. 2023.
2. L. R. Olsen, E. L. Mortensen, P. Bech. Prevalence of major depression and stress indicators in the Danish general population. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109(2):96–103.
3. Danmarks Statistik. Danmarks Statistik, Befolkningstal 2022 [Internet]. <https://www.statistikbanken.dk/statbank5a/SelectVarVal/saveselections.asp>. 2022 [cited 2024 Jan 3]. Available from: <https://www.statistikbanken.dk/statbank5a/SelectVarVal/saveselections.asp>
4. Vestergaard SV, Rasmussen TB, Stallknecht S, Olsen J, Skipper N, Sørensen HT, et al. Occurrence, mortality and cost of brain disorders in Denmark: A population-based cohort study. *BMJ Open*. 2020 Nov 17;10(11).
5. Lægehåndbogen. Depression.
6. Sundhedsdatastyrelsen. Landspatientregistret, avanceret udtræk 2022.
7. European Union. Commission Implementing Regulation (EU) 2022/2347 of 1 December 2022 laying down rules for the application of Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council as regards reclassification of groups of certain active products without an intended medical purpose (Text with EEA relevance). 2022.
8. Cotovio G, Ventura F, da Silva DR, Pereira P, Oliveira-Maia AJ. Regulatory Clearance and Approval of Therapeutic Protocols of Transcranial Magnetic Stimulation for Psychiatric Disorders. Vol. 13, *Brain Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
9. Health Technology Wales. Transcranial magnetic stimulation to treat people with treatment-resistant major depression. 2021.
10. Professor K, Videbech P, Fønss L. National Klinisk Retningslinje for vanskeligt behandlelig depression [Internet]. Available from: <http://www.psykiatri-regionh.dk/cndr/Sider/default.aspx>
11. Poul Videbech (Forfatter) DPS, Kaj Sparle Christensen (Referent) DS for AM, Maj Vinberg (Referent) DPS. Behandlingsrefraktær depression. 2023.
12. Professor K, Videbech P, Fønss L. National Klinisk Retningslinje for vanskeligt behandlelig depression [Internet]. 2020. Available from: <http://www.psykiatri-regionh.dk/cndr/Sider/default.aspx>
13. Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. <https://doi.org/10.1185/030079906X132415> [Internet]. 2006 Sep [cited 2023 Feb 24];22(9):1825–37. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/030079906X132415>
14. Chevance A, Ravaud P, Tomlinson A, Le Berre C, Teufer B, Touboul S, et al. Identifying outcomes for depression that matter to patients, informal caregivers, and health-care professionals: qualitative content analysis of a large international online survey. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020;7(8):692–702. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30191-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30191-7)
15. 9.2.3.2 The standardized mean difference [Internet]. [cited 2023 May 11]. Available from: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_2_3_2_the_standardized_mean_difference.htm
16. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende esketamin til kortvarig behandling af voksne med moderat til svær depressiv episode med akut øget selvmordsrisiko. 2021;
17. McClure NS, Sayah F Al, Ohinmaa A, Johnson JA. Minimally Important Difference of the EQ-5D-5L Index Score in Adults with Type 2 Diabetes. *Value Health* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Apr 25];21(9):1090–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30224114/>

18. Schorre BEH, Vandvik IH. Global assessment of psychosocial functioning in child and adolescent psychiatry. A review of three unidimensional scales (CGAS, GAF, GAPD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2004 Oct [cited 2023 Feb 24];13(5):273–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15490275/>
19. Klinik Psykiatri Nord. GAF vurdering af patienters funktions- og symptomsniveau – Klinik Nord [Internet]. 2006 [cited 2023 Feb 24]. Available from: <https://pri.n.dk/Sider/12600.aspx>
20. Fitzgibbon KP, Plett D, Chan BCF, Hancock-Howard R, Coyte PC, Blumberger DM. Cost–Utility Analysis of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Ontario. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2020 Mar 1;65(3):164–73.
21. Messages K. ONTARIO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT SERIES Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for People With Treatment-Resistant Depression: A Health Technology Assessment [Internet]. Vol. 21, Ontario Health Technology Assessment Series. 2021. Available from: <https://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/health-technology-assessment/reviews-and->

11

Fagudvalgets sammensætning

Sammensætning af fagudvalg vedr. rTMS	
Formand	Indstillet af
Ana Lisa Carmo Overlæge, TMS-ansvarlig	Læge Videnskabelige Selskaber (LVS)
Medlemmer	Udpeget af
Morten Ronnenberg Møller Generalsekretær i Depressionsforeningen	Danske Patienter
Anete Dudele Udbudskonsulent	Regioners Fælles Indkøbsfunktion (RFI)
Mahmoud Ashkanian Speciallæge, Mentis Speciallægepraksis	Dansk Psykiatrisk Selskab (DPS)
Maria Bagger Specialsygeplejerske	Region Nordjylland
Klaus Martiny Professor, overlæge	Region Hovedstaden
Mikala Bak Oversygeplejerske	Region Sjælland
Claus Havregaard Sørensen Overlæge	Region Syddanmark

© Behandlingsrådet, 2021.

Udgivelsen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

www.behandlingsraadet.dk

Niels Jernes Vej 6a, 9220 Aalborg Ø

Versionsnummer: 1.0

Sprog: Dansk

Udgivet af Behandlingsrådet, d. 18. 03 2024

Behandlingsrådet