



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. J.M. van der Waal  
T +31 (0)6 120 017 28

2020038044

Datum 30 september 2020  
Betreft Pakketadvies esketamine neusspray (Spravato®)

**Onze referentie**  
2020038044

Geachte mevrouw van Ark,

Zorginstituut Nederland heeft de beoordeling van esketamine neusspray (Spravato®) bij de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis, afgerond. Op basis van deze beoordeling adviseer ik u esketamine neusspray op te nemen in het basispakket, alleen in de 4<sup>e</sup> stap van het behandelalgoritme, na succesvolle prijsonderhandelingen, bij voorkeur in de vorm van *pay for performance* en/of *pay for proof* afspraken.

Ik licht u hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.

### Algemeen

U plaatste esketamine neusspray voor de genoemde indicatie in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut maakt vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket de afweging of de nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Uitgangspunt hierbij is dat mensen erop kunnen vertrouwen dat de beschikbare middelen en capaciteit weloverwogen en verstandig worden besteed. Om die reden toetst het Zorginstituut het zorgaanbod aan de publieke waarden: kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid: ook wel de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Alleen zorg die aan deze toets voldoet wordt uit de basisverzekering vergoed. Het Zorginstituut wordt daarbij geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit en de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

### Aanspraak

Op basis van een eerder advies van het Zorginstituut met betrekking tot het kader voor de aanspraak heeft u esketamine neusspray (Spravato®) in de sluis

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>2</sup> Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

geplaatst. Het Zorginstituut bevestigt haar eerdere advies dat esketamine neusspray onder de aanspraak op geneeskundige zorg als bedoeld in artikel 2.4 van het Besluit zorgverzekeringen valt en daarmee niet in aanmerking komt voor beoordeling van opname in het GVS. Vanwege het bijzondere karakter van de GGZ is in een vroeg stadium overleg gestart met relevante partijen zoals de NZa. Alle inspanningen zijn erop gericht om te waarborgen dat esketamine neusspray bij een positieve pakketbeslissing met ingang van 1 januari 2021 door zorgaanbieders gedeclareerd kan worden bij de zorgverzekeraar.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II

**Datum**  
30 september 2020

**Onze referentie**  
2020038044

## **Inleiding**

De persoonlijke gevolgen van depressie kunnen ingrijpend zijn. De aandoening heeft impact op de kwaliteit van leven en het maatschappelijk en persoonlijk functioneren. De aandoening leidt vaak tot ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid en kan grote gevolgen hebben voor het gezinsleven en het sociaal functioneren. Van de volwassen Nederlandse bevolking tot 65 jaar heeft 18,7% ooit in het leven met een depressieve stoornis te kampen gehad. Na lange tijd is weer een nieuw middel voor deze groep patiënten geregistreerd. Esketamine neusspray is geregistreerd bij de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis. Het middel is innovatief doordat het een nieuw werkingsmechanisme betreft waardoor het mogelijk ook sneller werkt dan de bestaande middelen.

## **Integrale weging pakketcriteria**

### *Stand van wetenschap en praktijk*

In de 1<sup>e</sup> stap van de farmacotherapeutische behandeling van depressie kan worden gestart met diverse soorten antidepressiva. In de 2<sup>e</sup> stap wordt geadviseerd over te stappen naar een ander antidepressivum genoemd in de 1<sup>e</sup> stap.

Gelet op de geregistreerde indicatie en de Nederlandse richtlijn zou esketamine neusspray als 3<sup>e</sup> stap in de behandeling kunnen worden ingezet. In de 3<sup>e</sup> stap wordt een tweede middel toegevoegd aan het antidepressivum dat in de 2<sup>e</sup> stap onvoldoende effectief bleek (augmentatie). Esketamine neusspray heeft op deze plek in het behandelalgoritme een gelijke waarde ten opzichte van de bestaande augmentatiestrategieën.

De beroepsgroep gaf voorafgaand aan de beoordeling aan vooralsnog een latere plaats te zien voor esketamine neusspray, namelijk in de 4<sup>e</sup> stap, na non-respons op tenminste drie achtereenvolgende medicamenteuze behandelstappen met antidepressiva en augmentatie. Esketamine neusspray heeft op deze plek in het behandelalgoritme een meerwaarde ten opzichte van tranylcypromine.

De resultaten van de studies met esketamine neusspray zijn met diverse onzekerheden omgeven, zoals ook vele andere studies naar geneesmiddelen bij depressie. Desondanks voldoet esketamine neusspray aan de stand van wetenschap en praktijk.

### *Budgetimpact*

De jaarlijkse behandelkosten bedragen €10.175 per patiënt. De augmentatiestrategieën bedragen per patiënt €20-€141 (inclusief antidepressiva) per jaar en tranylcypromine €2.435 per jaar.

Het potentieel aantal patiënten dat esketamine neusspray zal gaan gebruiken in de 3<sup>e</sup> behandelstap is zeer moeilijk te schatten. Dit zou potentieel een hele grote patiëntengroep kunnen zijn. Daarmee gaat de toepassing van esketamine

neusspray in de derde behandelstap gepaard met meerkosten die geraamd worden op minimaal €27,1 miljoen en maximaal €1,7 miljard in het derde jaar na opname in het pakket.

Indien esketamine neusspray in de 4<sup>e</sup> behandelstap wordt ingezet, waarbij wordt vergeleken met tranylcypromine, worden de meerkosten van esketamine neusspray geraamd op €15,8 miljoen na opname in het pakket.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II

**Datum**  
30 september 2020

**Onze referentie**  
2020038044

#### *Kosteneffectiviteit*

Een reguliere kosteneffectiviteitsanalyse is in dit geval niet aan de orde (in geval van gelijke waarde ten opzichte van augmentatiestrategieën) of niet mogelijk. De studieresultaten zijn niet representatief voor de 4<sup>e</sup> stap in het behandelalgoritme waarvoor meerwaarde is vastgesteld. Daarnaast zijn er zeer beperkte gepubliceerde data van tranylcypromine. Bij hoge uitzondering is door het Zorginstituut een kosteneffectiviteitssignaal opgesteld. Hiermee wordt met beperkte gegevens een voorzichtige inschatting gemaakt van de verwachte kosteneffectiviteit van het geneesmiddel, met inachtneming van verschillende aannames. Uit dit kosteneffectiviteitssignaal is gebleken dat het onwaarschijnlijk is dat esketamine kosteneffectief is ten opzichte van tranylcypromine.

#### **Pakketadvies – conclusie**

Na lange tijd is weer een nieuw middel voor deze groep patiënten geregistreerd. Esketamine neusspray is innovatief doordat het een nieuw werkingsmechanisme betreft waardoor het mogelijk ook sneller werkt dan de bestaande middelen. Echter, er zijn ook nog heel veel onzekerheden over de plaats van het middel, de effectiviteit, de budgetimpact en de kosteneffectiviteit. Deze onzekerheden adresseren we daarom in ons advies aan u.

Het Zorginstituut ziet een toegevoegde waarde voor esketamine neusspray wanneer het middel wordt ingezet in de 4<sup>e</sup> stap van het behandelalgoritme. Ik volg hiermee de beroepsgroep. Ik overweeg hierbij dat in de 3<sup>e</sup> stap van het behandelalgoritme al adequate behandel mogelijkheden bestaan. Door de inzet in uitsluitend de 4<sup>e</sup> stap wettelijke te beperken, wordt het risico op een buitengewoon grote budgetimpact (zoals hierboven beschreven voor inzet in de 3<sup>e</sup> stap) zeer verkleind.

Ik adviseer ik u daarom om op dit moment over te gaan tot prijsonderhandelingen en opname in het pakket, maar alleen in de 4<sup>e</sup> stap van het behandelalgoritme. Ik geef u hierbij in overweging om *pay for performance* en/of *pay for proof* afspraken te maken met de fabrikant voor esketamine in de vierde stap. Met *pay for performance* afspraken kan gewaarborgd worden dat alleen betaald wordt wanneer esketamine neusspray het gewenste effect heeft.

Een *pay for proof* afspraak houdt in dat er in eerste instantie een lagere prijs vergoed wordt, maar indien er meer bewijs komt voor de (kosten)effectiviteit van de behandeling een hogere vergoeding zal worden gegeven.

Hoogachtend,



Peter Siebers  
*Plv. Voorzitter Raad van Bestuur*

2020037474

**ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over esketamine (Spravato®) in combinatie met een SSRI of een SNRI bij de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis**

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als, in beginsel maximale, bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing van andere zorg. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om de referentiewaarde, of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 28 augustus 2020 (i.v.m. coronacrisis een videoconferentie) gesproken over de vraag of esketamine voor de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

De patiëntenorganisaties Depressie Vereniging en de fabrikant Janssen hebben gebruik gemaakt van de mogelijkheid om mondeling in te spreken. Zij brachten beide naar voren dat het belangrijk is dat er na lange tijd weer een middel is voor een groep patiënten die ernstig leed ondervindt en voor wie de ziekte veel impact heeft, ook op hun omgeving.

De commissie is van mening dat het hier om een innovatief geneesmiddel gaat, dat vanwege het nieuwe werkingsmechanisme, waardoor het middel mogelijk sneller werkt, een belangrijke aanvulling kan zijn op het nu gebruikte arsenaal. Deze aanvulling acht de commissie van belang gezien het leed van de patiënten wanneer er sprake is van langdurige therapieresistente depressie.

Door de beroepsgroep is een algoritme ontwikkeld waarbij stapsgewijs verschillende geneesmiddelen worden ingezet. Esketamine zou hierbij volgens hen in een latere fase (stap 4) ingezet kunnen worden dan door de fabrikant wordt voorgesteld (stap 3). Het Zorginstituut, geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad, heeft een gelijke waarde geconcludeerd ten opzichte van de middelen uit de 3e stap en een meerwaarde ten opzichte van middelen uit de 4e stap. De ACP volgt de conclusie van het Zorginstituut dat er voorsnog meerwaarde is voor esketamine wanneer het middel wordt ingezet in de vierde stap van het behandelprotocol. Dat betekent tevens dat het om een beperkte groep patiënten zal gaan, waardoor de budgetimpact in vergelijking met inzet in de derde stap beperkt is.

Omdat directe gegevens over de vergelijking in de 4e stap ontbreken is er alleen een kosteneffectiviteitssignaal opgesteld, dat ongunstig uitpakt, maar omkleed is met veel onzekerheden.

Vanwege de grote onzekerheden die er zijn, zowel over de effectiviteit en de plaats in het behandelalgoritme, als over de kosteneffectiviteit, vindt de commissie het van belang dat er veel meer gegevens komen uit (verder) onderzoek.

Omdat het niet mogelijk is te adresseren welke prijsreductie nodig is om te spreken van een gunstige kosteneffectiviteit (er heeft immers geen kosteneffectiviteitsanalyse kunnen plaatsvinden zoals die gebruikelijk is), maar de commissie wel wil inzetten op prijsreductie, adviseert zij met de fabrikant een pay for performance afspraak te maken, waarbij de vergoeding van het middel afhankelijk wordt gesteld van de bereikte resultaten. Daar zijn allerlei verschillende vormen voor mogelijk. Gezien de onzekerheden die er nog zijn, stelt de commissie voor om een "pay for proof" afspraak te maken. Dit houdt in dat er in eerste instantie een lagere prijs vergoed wordt, maar indien er meer bewijs komt voor de (kosten)effectiviteit van de behandeling een hogere vergoeding zal worden gegeven. De commissie vindt het wel van belang dat de responscriteria onafhankelijk door de beroepsgroep worden vastgesteld.

De fabrikant heeft aangegeven zelf welwillend te staan tegenover een pay for performance afspraak en dat er inmiddels hoopgevende contacten zijn met partijen om verdere gegevens te genereren. De commissie acht het verder van groot belang dat er gepast gebruik afspraken worden opgesteld en de toepassing van esketamine in de praktijk wordt geëvalueerd.



Farmacotherapeutisch rapport esketamine  
(Spravato®) - in combinatie met een SSRI of  
een SNRI - voor de behandeling van  
volwassenen met een therapieresistente  
depressieve stoornis

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum        6 augustus 2020  
Status       Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2019029293
Volgnummer	2019063089
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket





## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15**

2.1 Vraagstellingen 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

#### **3 Resultaten 19**

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 22

3.4 Ongunstige effecten 26

3.5 Ervaring 35

3.6 Toepasbaarheid 35

3.7 Gebruiksgemak 39

#### **4 Eindbeoordeling 41**

4.1 Bespreking relevante aspecten 41

4.2 Eindconclusie 41

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 43**

### **Bijlage 2A: Overzicht geïncludeerde esketamine-studies 45**

### **Bijlage 2B: Overzicht studie- en patiëntkenmerken indirecte vergelijkingen 49**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 51**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 53**

### **Bijlage 5: Baseline tabel 55**

### **Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 57**

### **Bijlage 7: GRADE evidence profiel 59**

### **Bijlage 8: Gunstige effecten van augmentatie met esketamine vergeleken met augmentatie met lithium, augmentatie met atypische antipsychotica en augmentatie met mirtazapine 61**

### **Bijlage 9: Gunstige effecten TRANSFORM-1, -2 en -3 63**

### **Literatuur 65**



## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van esketamine (Spravato®) - in combinatie met een SSRI of een SNRI - voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op 1) minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva of 2) minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva én augmentatie. Esketamine – in combinatie met een SSRI of een SNRI – is daarbij vergeleken met 1) augmentatie met lithium, augmentatie met atypische antipsychotica en augmentatie met mirtazapine en 2) tranylcypromine op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Na een behandeling van 4 weken bij patiënten met non-respons op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva geeft esketamine toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI ten opzichte van placebo toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI *waarschijnlijk* een klinisch relevant grotere verbetering in depressieve symptomen en responspercentages. Daarnaast concluderen we dat doorbehandelen met esketamine na het bereiken van stabiele remissie of stabiele respons *mogelijk* leidt tot een kleiner risico op terugval ten opzichte van placebo, beiden toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI. De kwaliteit van dit bewijs is laag vanwege risico op bias en de brede betrouwbaarheidsintervallen die de klinische relevantiegrenzen doorkruisen. Daarnaast constateren we dat de studieresultaten van de registratiestudies waarbij esketamine (toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI) in vaste dosering of bij oudere patiënten werd toegediend geen statistisch significante verschillen ten opzichte van placebo (toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI) lieten zien, wat bevestigt dat het vertrouwen in het bewijs wat betreft de gunstige effecten laag is. De puntschattingen in alle drie de kortdurende registratiestudies wijzen echter in de meeste gevallen op een klinisch relevant voordeel voor esketamine ten opzichte van placebo.

De effectiviteit van de verschillende augmentatiestrategieën bij patiënten die niet respondeerden op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva is zeer beperkt (lithium) of niet (mirtazapine) onderzocht. Voor augmentatie met lithium of mirtazapine werd bovendien geen statistisch significant verschil ten opzichte van augmentatie met placebo aangetoond. Door verschillen in studieopzet en geïnccludeerde patiënten is de kwaliteit van het bewijs van de indirecte vergelijkingen zeer laag en is het onduidelijk of er een verschil is in gunstige effecten van esketamine – in combinatie met een SSRI of een SNRI – en augmentatie met lithium, augmentatie met atypische antipsychotica of augmentatie met mirtazapine. Hierbij houden we rekening met het feit dat de beroepsgroep voorafgaand aan deze beoordeling aangaf vooralsnog een plaats te zien voor esketamine na non-respons op tenminste drie achtereenvolgende medicamenteuze behandelstappen met antidepressiva en additietherapie. Alleen een direct vergelijkende studie zal in staat zijn om een eventueel verschil in gunstige effecten tussen esketamine en de andere augmentatiestrategieën aan te tonen. Alle augmentatiestrategieën gaan net als esketamine gepaard met ongunstige effecten waarbij verschillende voorzorgsmaatregelen nodig zijn om de middelen veilig toe te kunnen passen. Ondanks dat het lange termijn bijwerkingenprofiel van esketamine

nog onvoldoende onderzocht is lijkt het bijwerkingenprofiel van esketamine niet klinisch relevant te verschillen van de bijwerkingenprofielen van een van de argumentatiestrategieën. Per patiënt dient bekeken te worden welke behandeling het meest geschikt is.

Ook voor de vergelijking met tranylcypromine is het concept "indirecte vergelijking" erg opgerekt. Door onderlinge verschillen tussen de studies en geïncludeerde patiënten in beide studies die niet (volledig) aansluiten bij de P van de PICO(t) kan in deze indirecte vergelijking geen verschil in gunstige effecten worden aangetoond tussen esketamine – in combinatie met een SSRI of een SNRI – en tranylcypromine. Alleen een direct vergelijkende studie is in staat om een eventueel verschil in gunstige effecten aan te tonen. Ondanks dat het lange termijn bijwerkingenprofiel van esketamine nog onvoldoende onderzocht is, lijkt esketamine ten opzichte van tranylcypromine minder ernstige ongunstige effecten te kennen, tot minder stakers als gevolg van ongunstige effecten te leiden en makkelijker te zijn in het gebruik (minder contra-indicaties, minder interacties en geen dieetrestricties).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva esketamine - in combinatie met een SSRI of een SNRI - een gelijke waarde heeft ten opzichte van augmentatie met lithium, augmentatie met atypische antipsychotica en augmentatie met mirtazapine. Bij volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandeling met antidepressiva én augmentatie heeft esketamine – in combinatie met een SSRI of een SNRI – een meerwaarde ten opzichte van tranylcypromine.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 22 juni 2020.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van esketamine - in combinatie met een SSRI of een SNRI - voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Esketamine (Spravato®), neusspray</i>	
<i>Geregistreerde indicatie:</i> Esketamine is – in combinatie met een SSRI of een SNRI – geïndiceerd voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva. <sup>[1]</sup>	
<i>Claim van de fabrikant:</i> Therapeutische meerwaarde ten opzichte van augmentatietherapie met lithium, augmentatietherapie met atypische antipsychotica en augmentatietherapie met mirtazapine.	
<i>Doseringsadvies</i> <sup>[1]</sup> :	
<b>Aanbevolen dosering van esketamine bij volwassenen &lt;65 jaar</b>	
<b>Inductiefase</b>	<b>Onderhoudsfase</b>
<u>Week 1-4</u> Startdosis op dag 1: 56 mg Volgende doses: 56 of 84 mg <i>tweemaal per week</i>	<u>Week 5-8:</u> 56 of 84 mg <i>eenmaal per week</i>  <u>Vanaf week 9:</u> 56 of 84 mg <i>elke twee weken of eenmaal per week</i>
<b>Aanbevolen dosering van esketamine bij volwassenen ≥65 jaar</b>	
<b>Inductiefase</b>	<b>Onderhoudsfase</b>
<u>Week 1-4</u> Startdosis op dag 1: 28 mg Volgende doses: 28, 56 of 84 mg <i>tweemaal per week*</i>	<u>Week 5-8:</u> 28, 56 of 84 mg <i>eenmaal per week*</i>  <u>Vanaf week 9:</u> 28, 56 of 84 mg <i>elke twee weken of eenmaal per week*</i>
* Alle dosisveranderingen dienen te gebeuren met stappen van 28 mg.	
Doseringsaanpassingen dienen gedaan te worden op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid van de voorgaande dosis. Aan het eind van de inductiefase dient bewijs van therapeutisch voordeel te worden geëvalueerd om de noodzaak van voortzetting van de behandeling vast te stellen. Het wordt aanbevolen de dosis die de patiënt krijgt aan het eind van de inductiefase, aan te houden in de onderhoudsfase. Tijdens de onderhoudsfase dient de dosering van esketamine te worden afgestemd op de individuele patiënt in de laagste frequentie waarmee remissie/respons wordt behouden. Daarnaast dient van tijd tot tijd de noodzaak van voortzetting van de behandeling opnieuw te worden onderzocht.	
<i>Samenstelling:</i> Neusspray oplossing, 28, 56 en 84 mg <sup>[1]</sup>	
<i>Werkingsmechanisme:</i> Esketamine is de S-enantiomeer van racemisch ketamine. Het is een niet-selectieve, non-competitieve antagonist van de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor, een inotrope glutamaatreceptor. Door antagonisme op de NMDA-receptor produceert esketamine een voorbijgaande toename in de glutamaatafgifte, hetgeen leidt tot een verhoogde stimulatie van de α-amino-3-hydroxy-5-mythyl-4-isoxazolpropionzuur-receptor (AMPA) en dientengevolge tot verhoging in neurotrofe signaaloverdracht, hetgeen kan bijdragen tot het herstel van de synapsfunctie in deze hersendelen, die betrokken zijn bij de regulatie van stemming en emotioneel gedrag. Herstel van de dopaminerge neurotransmissie	

in hersendelen die betrokken zijn bij beloning en motivatie, en verminderde stimulatie van hersendelen die betrokken zijn bij anhedonie, kunnen bijdragen tot de snelle respons.<sup>[1]</sup>

*Bijzonderheden:*

Spravato® is in de pakketsluit voor intramurale geneesmiddelen geplaatst.

Spravato® is het eerste geneesmiddel dat in Europa is geregistreerd voor de behandeling van therapieresistente depressie.<sup>[2]</sup>

Spravato® bevat esketamine en kan onderhevig zijn aan misbruik en oneigenlijk gebruik.<sup>[1]</sup>

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Depressie (depressieve stoornis) kent verschillende vormen, waarbij de mate van ernst kan variëren van een lichte, tot een matige-ernstige of ernstige depressie en ook het beloop kan variëren.<sup>[3]</sup>

Oorzaken voor het ontstaan van een depressie zijn niet altijd bekend. Meestal speelt een combinatie van biologische, sociale en psychologische factoren tegelijkertijd een rol, zoals genetische achtergrond, bepaalde gebeurtenissen in het leven, alcoholgebruik, persoonlijke kenmerken en cognitieve stijl. Ook kunnen er lichamelijke oorzaken zijn. Vaak spelen meerdere uitlokkende factoren of omstandigheden tegelijkertijd een rol.<sup>[3]</sup>

Depressie kan een eenmalige episode betreffen, maar is veelal een recidiverende aandoening. Bij ongeveer de helft van de mensen met een eerste depressieve episode komt de aandoening terug nadat de patiënt is hersteld. Het risico op een volgende depressie is groter bij een hoger aantal eerdere depressieve episoden en indien er geen volledig herstel heeft plaatsgevonden in de tussenliggende periode. Bij terugkerende depressieve episodes bestaat er steeds een kans dat de depressie uiteindelijk een chronische vorm aanneemt. Bijkomende psychische of lichamelijke aandoeningen (co-morbiditeiten) kunnen van invloed zijn op het beloop van de depressie en, andersom, kan de depressie invloed hebben op het beloop van deze aandoeningen.<sup>[3]</sup>

Bij naar schatting de helft van alle mensen met een depressieve episode gaat deze binnen 3 maanden spontaan over. Bij wie een depressie langer duurt treedt verbetering na gemiddeld 6 maanden op. Dit kan komen door spontaan herstel of door behandeling. Maar het herstel kan ook meer tijd of zorg nodig hebben.<sup>[3]</sup> Een deel van de patiënten reageert niet op behandeling en wordt geclassificeerd als therapieresistent. Een eenduidige definitie van therapieresistente depressie is er niet. In de Multidisciplinaire richtlijn depressie (2013) is therapieresistente depressie gedefinieerd als: "*Minstens twee adequaat uitgevoerde medicatiestappen en minstens een adequaat uitgevoerde psychotherapie.*"<sup>[4]</sup> De EMA hanteert een vergelijkbare definitie in haar *scientific guideline* (2013): "*When treatment with at least two different antidepressant agents (of the same or a different class) prescribed in adequate dosages for adequate duration and adequate affirmation of treatment adherence showed lack of clinically meaningful improvement in the regulatory setting.*"<sup>[5]</sup>

### 1.2.2 Symptomen en ernst

Er is sprake van een depressieve episode in het kader van een depressieve stoornis indien gedurende minimaal twee aaneengesloten weken vijf of meer symptomen, zoals vermeld in de DSM-V criteria, aanwezig zijn (**Figuur 1**). Er dient ten minste



één van de kernsymptomen aanwezig te zijn, bijna dagelijks en gedurende het grootste deel van de dag.<sup>[6]</sup>

**Figuur 1: Symptomen depressieve stoornis<sup>[6]</sup>**

<p><b>Kernsymptomen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• sombere stemming;</li><li>• verlies van interesse of plezier.</li></ul> <p><b>Overige symptomen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• verandering van eetlust of gewicht;</li><li>• slaapproblemen, m.n. doorslaapstoornissen;</li><li>• psychomotorische agitatie of remming;</li><li>• vermoeidheid of energieverlies;</li><li>• gevoelens van waardeloosheid of schuld;</li><li>• besluiteloosheid;</li><li>• concentratieproblemen;</li><li>• suicidale gedachten of pogingen tot suicide.</li></ul>
--

De persoonlijke gevolgen van depressie kunnen ingrijpend zijn. De aandoening heeft impact op de kwaliteit van leven en het maatschappelijk en persoonlijk functioneren. De aandoening leidt vaak tot ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid en kan grote gevolgen hebben voor het gezinsleven en het sociaal functioneren. Ernstige depressie heeft vaak ook een grote impact op de lichamelijke gezondheid en beperkt de levensverwachting. Depressie is daarnaast een belangrijke oorzaak voor suicidegedachten, suicidepogingen en suicide. De aandoening leidt er meestal toe dat een patiënt zichzelf steeds meer als waardeloos gaat zien. Wie een depressie heeft krijgt vaak te kampen met onbegrip en met gevoelens van schaamte en falen als mogelijke negatieve consequentie. Een 'vroeg' depressie kan iemands schoolprestaties en de reguliere ontwikkeling in de levensloop verstoren. Bij ouderen zijn de gevolgen vaak ernstig en de symptomen lang aanwezig.<sup>[3]</sup>

### 1.2.3

#### *Prevalentie en incidentie*

Van de volwassen Nederlandse bevolking tot 65 jaar heeft 18,7% ooit in het leven met een depressieve stoornis te kampen gehad. Bijna een kwart (24,3%) van de vrouwen krijgt ooit in het leven een depressieve stoornis, tegenover 13,1% van de mannen. Per jaar krijgt ongeveer 5,2% van de volwassen Nederlandse bevolking tot 65 jaar een depressieve stoornis (mannen 4,1%, vrouwen 6,3%). Jaarlijks krijgen ongeveer 135.600 volwassenen voor het eerst een depressie (incidentie) en in totaal hebben jaarlijks ongeveer 546.500 volwassenen van Nederland een depressieve stoornis. Onder 55-plussers komt depressie voor bij ongeveer 2%. De prevalentie van depressieve stoornis neemt af met de leeftijd. De hogere prevalentie bij vrouwen ten opzichte van mannen blijkt op oudere leeftijd duidelijk te verminderen of te verdwijnen. Er zijn aanwijzingen dat de prevalentie van depressie bij allochtone ouderen mogelijk veel hoger is dan bij autochtone ouderen (34% van de Marokkaanse en 62% van de Turkse ouderen). Bij ongeveer 20% van de mensen is er sprake van een chronische depressie (langer dan 2 jaar).<sup>[3]</sup> Dit percentage komt echter niet overeen met de definitie van therapieresistent volgens de registratie van esketamine, namelijk "*patiënten met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva*". In opdracht van de registratiehouder analyseerde IQVIA Nederlandse longitudinale receptenuitgiftedata (met 70% dekking van de Nederlandse apotheken). Hieruit bleek dat 15,8% van de patiënten met een

medicamenteuze behandeling voor depressie twee keer of vaker van behandeling wisselden in het afgelopen jaar.

#### 1.2.4

##### *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De medicamenteuze behandeling van depressie is beschreven door het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) (2019)<sup>[7]</sup>, het Trimbos Instituut (2013)<sup>[4]</sup>, Akwa GGZ (2019)<sup>[3]</sup> en het Farmacotherapeutisch Kompas (2020)<sup>[6]</sup>. De richtlijnen stellen dat niet-medicamenteus beleid eerst besproken dient te worden (voorlichting, uitleg over dagstructurering en activiteitenplanning, kortdurende psychologische behandeling en psychotherapie), alvorens tot behandeling met antidepressiva over te gaan.

Op basis van effectiviteit en verdraagbaarheid is de volgende stappenvolgorde aanbevolen in de farmacotherapeutische behandeling van depressie (**Figuur 2**: stappenvolgorde volgens de Zorgstandaard<sup>[3]</sup>):

##### *Stap 1: SSRI, TCA, SNRI, mirtazapine of bupropion*

Als eerste stap worden selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) of tricyclische antidepressiva (TCA's) aanbevolen. De keuze is afhankelijk van de aanwezigheid van (relatieve) contra-indicaties en comorbiditeit, potentiële bijwerkingen, eerdere ervaringen, prijs en voorkeuren van de patiënt. Daarnaast worden in de generalistische basis GGZ en de gespecialiseerde GGZ selectieve serotonine en noradrenaline heropnameremmers (SNRI's), mirtazapine en bupropion ook als eerste stap gebruikt. In het geval van aanzienlijke bijwerkingen bij eerdere behandeling kunnen SSRI's, SNRI's, mirtazapine en bupropion enig voordeel hebben boven de TCA's. Bij een aantal TCA's moeten plasmaspiegels gecontroleerd worden. Bij opgenomen patiënten met een depressieve stoornis worden TCA's vaak als eerste keus aangegeven. SNRI's zijn bij opgenomen patiënten een goed alternatief voor een TCA.

##### *Stap 2: Switchen naar een ander antidepressivum*

Als het eerste antidepressivum (bij een adequate dosering) na 4 weken onvoldoende effect heeft, dient men als vervolgstap over te stappen naar een ander antidepressivum. Verlenging van de behandeling is te overwegen bij enige respons op het antidepressivum tot 6 (maximaal 10 weken). Schakel bij onvoldoende verbetering met een SSRI over naar een ander SSRI of naar een ander antidepressivum zoals genoemd in stap 1. Bij een depressie met atypische kenmerken geldt dat na een modern antidepressivum zoals een SSRI, een klassieke MAO-remmer, en met name fenelzine, als een reële optie wordt beschouwd.

##### *Stap 3: Additiestrategieën*

Additie van lithium (met name bij TCA's, maar ook werkzaam bij andere antidepressiva). Alternatieven voor lithium zijn atypisch antipsychoticum, mirtazapine, mianserine (bij SSRI's/SNRI's).

##### *Stap 4: MAO-remmer, met name tranylcypromine*

Het veilig instellen, de periodieke controle en de onderhoudsbehandeling van additiestrategieën (in stap 3) en irreversibele MAO-remmers (tranylcypromine en fenelzine) (in stap 4) vereist vanwege de grotere risico's voor patiënten, de mogelijk ernstige bijwerkingen en mogelijke interacties (ook met voeding), specifieke kennis en ervaring van behandelaars die hiertoe bevoegd én bekwaam zijn.

##### *Stap 5: Elektroconvulsietherapie*

De stappen 4 en 5 kunnen ook omgedraaid worden.

### Visie van de beroepsgroep over esketamine

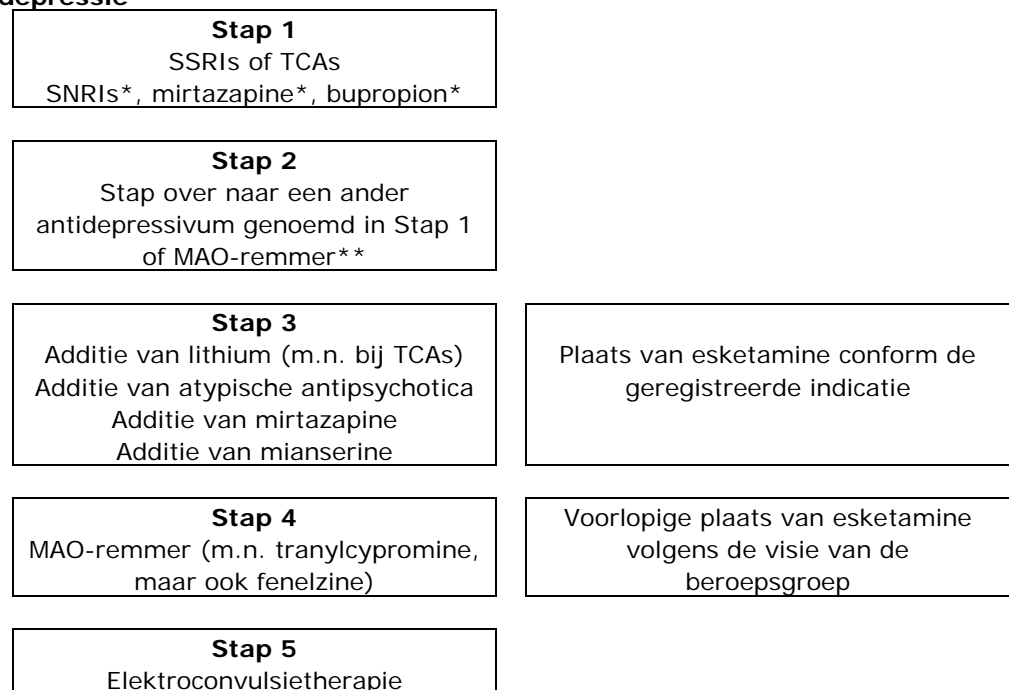
Voorafgaand aan deze beoordeling vroeg het Zorginstituut aan de beroepsgroep welke plaats zij zien voor esketamine bij de behandeling van therapieresistente depressie. Zij gaven aan vooralsnog een plaats voor esketamine te zien na non-respons op tenminste drie achtereenvolgende medicamenteuze behandelstappen met antidepressiva en additietherapie.

### Conclusie vergelijkende behandeling

Esketamine is in combinatie met een SSRI of een SNRI geïndiceerd voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva. Gelet op de geregistreerde indicatie en behandelrichtlijn, komen voor de vergelijkende behandeling daarom de additiestrategieën in aanmerking die in stap 3 worden ingezet: lithium, atypische antipsychotica, mirtazapine en mianserine.<sup>[3]</sup> Aangezien de toepassing van mianserine beperkt is door de potentieel gevaarlijke bijwerking agranulocytose en er veiliger alternatieven beschikbaar zijn<sup>[6]</sup>, sluiten we additie van mianserine uit als vergelijkende behandeling.

Daarnaast vergelijken we – op basis van de zienswijze van de beroepsgroep – esketamine met de niet-selectieve MAO-remmer tranylcypromine die in stap 4 wordt ingezet. Aangezien fenelzine niet in het GVS is opgenomen, sluiten we deze niet-selectieve MAO-remmer uit als vergelijkende behandeling.

**Figuur 2: Stappenvolgorde in de farmacotherapeutische behandeling van depressie<sup>[3]</sup>**



\* Generalistische basis GGZ en gespecialiseerde GGZ

\*\* Bij een depressie met atypische kenmerken



## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstellingen

Wat is de waarde van esketamine (Spravato®) - in combinatie met een SSRI of een SNRI - voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op

- 1) minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva vergeleken met a) augmentatie met lithium, b) augmentatie met atypische antipsychotica of c) augmentatie met mirtazapine?
- 2) minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva én augmentatie vergeleken met tranylcypromine?

#### 2.1.1 PICO

**Tabel 1: PICO**

Patiëntenpopulatie	1. Volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva. 2. Volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva én augmentatie.
Interventie	Esketamine (Spravato®) in combinatie met een SSRI of een SNRI
Controle-interventies	1a. Augmentatie met lithium 1b. Augmentatie met een atypisch antipsychoticum 1c. Augmentatie met mirtazapine 2. Tranylcypromine
Cruciale uitkomsten	Verandering in de totale MADRS-score ten opzichte van baseline Proportie patiënten met terugval of tijd tot terugval ( <i>relapse</i> ) Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten.
Belangrijke uitkomsten	Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten. Verbetering in <i>global assessment</i> of sociaal functioneren.
Relevante follow-up duur	Om effect aan te tonen is een studieduur van zes weken voldoende (tenminste vier weken, in sommige studies wordt acht weken toegepast). <sup>[5]</sup> Langere dubbelblinde trials van minimaal zes maanden zijn nodig om aan te tonen dat een acuut effect behouden blijft. <sup>[5]</sup>
Studiedesign	Gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studies bij volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met

	antidepressiva met een follow-up duur van 4-8 weken. <sup>[5]</sup> Om aan te tonen dat een acuut effect behouden blijft is een <i>randomized withdrawal design</i> nodig. Tijdens de <i>open-label</i> fase krijgt iedere patiënt gedurende 8-12 weken het te onderzoeken medicijn. Daarna volgt een gerandomiseerde periode van 6 maanden waarin de helft placebo krijgt en de andere helft doorgaat met het medicijn. <sup>[5]</sup>
--	--

## 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

### Symptomatische verbetering

De *clinical guideline* van de EMA stelt dat symptomatische verbetering gedocumenteerd moet worden als een verschil tussen baseline en post-behandelsscore, maar ook uitgedrukt moet worden in proportie responders. Een geaccepteerde schaal om symptomatische verbetering te meten is de *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS).<sup>[5]</sup> De MADRS is een 10-item-lijst, waarbij de items gescoord worden op een 7-puntsschaal (0-6) met schaalankerpunten. Op basis hiervan is de ernst van de depressie bij baseline en aan het eind van de behandeling te bepalen (0-8=normaal, niet-depressief; 9-18=mogelijk/licht-depressief; 19-26=matig depressief; 27-34=ernstig depressief en >35=zeer ernstig depressief).<sup>[8]</sup> Een andere schaal is de *Hamilton Rating Scale of Depression*, bij voorkeur de 17 item schaal.<sup>[5]</sup>

### Klinische relevantiegrens:

*Verskil tussen baseline en post-behandelsscore:* Een verschil van 2 punten tussen het geneesmiddel en de comparator wordt door academici als klinisch relevant beschouwd.<sup>[2]</sup>

*Proportie responders:* Volgens de *clinical guideline* van de EMA is een 50% verbetering op de rating schaal een klinisch relevante respons. Andere definities van respons kunnen gebruikt worden, bijvoorbeeld andere maten van respons of de proportie patiënten met volledige remissie. Definities van respons en remissie moeten in het studieprotocol onderbouwd en vooraf aangegeven zijn.<sup>[5]</sup> Het *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) spreekt van een klinisch relevant verschil tussen twee antidepressiva bij een verschil van 10% in *response rate*. De CHMP stelde in eerdere beoordelingen van antidepressiva dat een 16% verschil in *response rate* tussen een antidepressivum en placebo een klinisch relevant verschil is.<sup>[2]</sup>

### Proportie patiënten met terugval of tijd tot terugval (recidief)

Effectiviteit in langdurige studies wordt aangetoond middels de proportie patiënten met een recidief en tijd tot recidief. Bij de analyse is het van belang stil te staan bij de mogelijke biases die ontstaan door *drop-outs* en bij de statistische methode om hier mee om te gaan.<sup>[5]</sup>

Klinische relevantiegrens: Een recidief moet gedefinieerd zijn in het studieprotocol. Gebruikelijk is om een klinisch relevante toename in symptomen te scoren op een gevalideerde *rating scale*.<sup>[5]</sup>

### Verbetering in global assessment of sociaal functioneren

Verandering in *global assessment* kan bijvoorbeeld worden gemeten met behulp van de gevalideerde *Clinical Global Impression assessment scale of Improvement* (CGI-I).<sup>[5]</sup> Deze belangrijke uitkomstmaat zal het Zorginstituut alleen in de beoordeling betrekken als een oordeel op basis van enkel de cruciale uitkomstmaten niet mogelijk is.

### Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

De incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten beschouwen we als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast geven we een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij esketamine en de standaardbehandelingen.

### Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van (interventiegerelateerde) ongunstige effecten nemen we mee als cruciale uitkomstmaat in de Grade-beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

## 2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij op 17 februari 2020 een literatuursearch gedaan naar publicaties over esketamine – in combinatie met een SSRI of een SNRI – en over augmentatie met lithium, augmentatie met atypische antipsychotica of augmentatie met mirtazapine voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva. Daarnaast is op 6 maart 2020 een literatuursearch gedaan naar publicaties over esketamine in combinatie met een SSRI of een SNRI en over tranylcypromine bij de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op tenminste drie achtereenvolgende medicamenteuze behandelstappen met antidepressiva en additietherapie.. De exacte zoekstrategie is weergegeven in **bijlage 1**.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)<sup>[1]</sup> van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR)<sup>[2]</sup> van de European Medicines Agency (EMA). Gescreende websites leverden vier richtlijnen op.<sup>[3, 4, 6, 7]</sup>

## 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- 1) Richtlijnen van vakverenigingen;
- 2a) Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met placebo, augmentatie van lithium, augmentatie van atypische antipsychotica of augmentatie van mirtazapine bij volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva.
- 2b) Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met placebo of tranylcypromine bij volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens drie achtereenvolgende medicamenteuze behandelstappen met antidepressiva (stap 1 en 2) en additietherapie (stap 3).

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

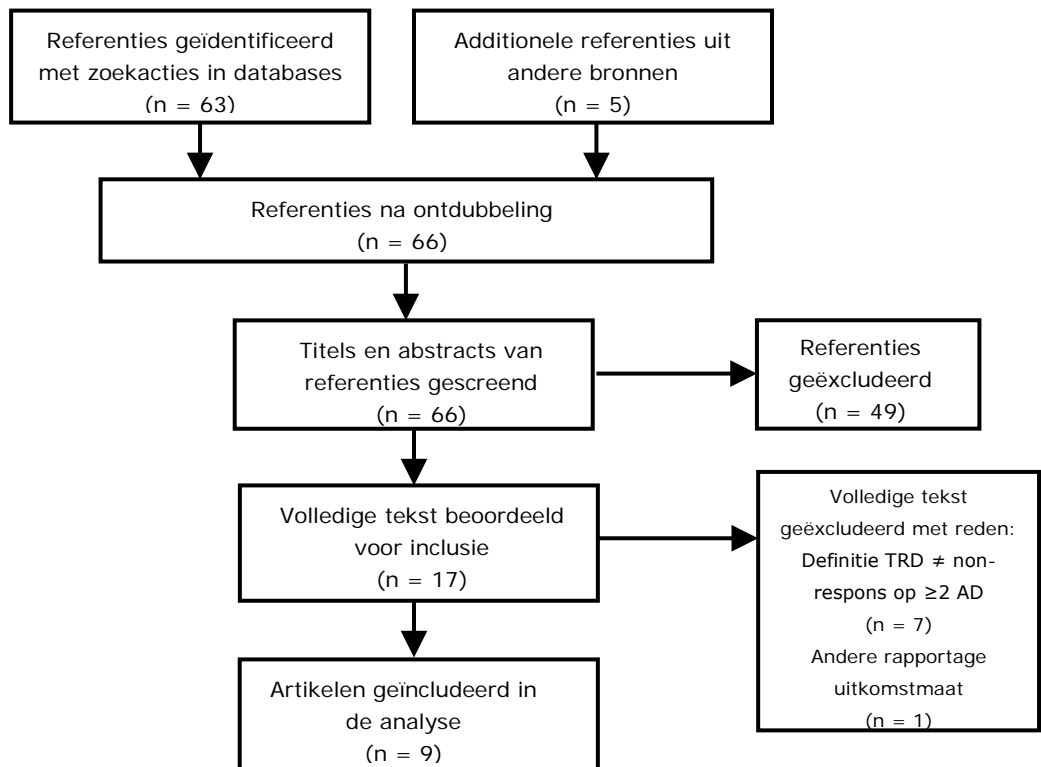
- 1) Congresbijdragen;
- 2) Verwijzingen naar studieregistraties;
- 3) Beschouwende artikelen (*'state of the art'*, niet-systematische reviews).



### 3 Resultaten

#### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 66 referenties, waarvan 9 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geëxcludeerde studies met reden zijn weergegeven in **bijlage 3**. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 4**.

#### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

##### Esketamine

*Kortdurende studies (Fedgchin et al, 2019<sup>[9]</sup>; Popova et al., 2019<sup>[10]</sup> en Ochs-Ross et al., 2020<sup>[11]</sup>)*

Esketamine neusspray werd geëvalueerd in drie 4 weken durende gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde dubbelblinde fase III-studies bij patiënten met therapieresistente depressie. TRANSFORM-1<sup>[9]</sup> (N=346) en -2<sup>[10]</sup> (N=227) werden uitgevoerd bij volwassenen van 18 tot <65 jaar oud en TRANSFORM-3<sup>[11]</sup> (N=138) werd uitgevoerd bij volwassenen ≥65 jaar. In alle drie de studies werd op dag 1 in beide behandelarmen een nieuw oraal antidepressivum gestart (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline). De selectie van het nieuw te starten, open-label, orale antidepressivum werd door de onderzoeker gedaan op basis van de behandelgeschiedenis van de patiënt. Patiënten in TRANSFORM-1 en -2 begonnen daarnaast op dag 1 met 56 mg esketamine of placebo neusspray. In TRANSFORM-3 was de startdosering op dag 1 28 mg

esketamine of placebo neusspray. De esketaminedosering werd getitreerd tot 56 mg (TRANSFORM-3) of 84 mg (TRANSFORM-1, -2 en -3) of werd gehandhaafd op 56 mg (TRANSFORM-1 en -2). In de controle-armen werd een vergelijkbare placebo neusspray tweemaal per week toegediend. In TRANSFORM-1 waren de esketamine-doses van 56 mg of 84 mg vast, in TRANSFORM-2 en -3 waren ze flexibel. In de studies met flexibele doses werd de optitratie van de dosis esketamine gebaseerd op het klinisch oordeel en kon de dosis naar beneden worden bijgesteld op basis van de verdraagbaarheid. In alle drie de studies was het primaire eindpunt voor werkzaamheid verandering in de totaalscore op de MADRS van baseline tot dag 28. Op basis daarvan werden respons<sup>A</sup> en remissie<sup>B</sup> bepaald.

#### *Langdurende studies (Daly et al., 2019<sup>[12]</sup>)*

De persistentie van antidepressieve werkzaamheid werd geëvalueerd in een studie met een *randomised withdrawal* design: SUSTAIN-1<sup>[12]</sup> (N=705), een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische *relapse prevention*-studie. 437 patiënten werden rechtstreeks geïncludeerd; 150 patiënten werden overgeplaatst vanuit TRANSFORM-1 en 118 vanuit TRANSFORM-2. De rechtstreeks geïncludeerde patiënten kregen esketamine toegediend (56 mg of 84 mg tweemaal per week) plus een oraal antidepressivum in een 4 weken durende *open-label* inductiefase. Aan het eind van de *open-label* inductiefase was 52% van de patiënten in remissie<sup>2</sup> en 66% van de patiënten was responder<sup>1</sup>. Patiënten die responder waren bleven op behandeling met esketamine plus oraal antidepressivum in een 12 weken durende optimalisatiefase. Na de inductiefase kregen patiënten esketamine wekelijks gedurende 4 weken en vanaf week 8 werd er een algoritme gebruikt (op basis van de MADRS) om de doseringsfrequentie vast te stellen. Patiënten in remissie kregen een toediening om de week, echter, als de MADRS-totaalscore toenam tot >12, dan werd de frequentie weer verhoogd tot wekelijkse toediening gedurende de volgende 4 weken met het doel om de patiënt op de laagste toedieningsfrequentie te houden waarmee respons/remissie in stand werd gehouden. Aan het eind van de behandelperiode van 16 weken werden patiënten in stabiele remissie<sup>C</sup> (n=176) of met stabiele respons<sup>D</sup> (n=121) gerandomiseerd om door te gaan met esketamine of met esketamine te stoppen en over te schakelen op placebo neusspray. De primaire uitkomstmaat was de tijd tot recidief<sup>E</sup>.

De inclusie van patiënten in SUSTAIN-1 was uitgespreid over ongeveer 2 jaar. De onderhoudsfase was van variabele duur en duurde voort tot de individuele patiënt een recidief had van depressieve symptomen of om een andere reden stopte, of als de studie eindigde omdat het vereiste aantal recidieven was opgetreden.

#### **Lithium** (Nierenberg et al., 2003<sup>[13]</sup>)

Voor deze gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, monocenterstudie werden 92 patiënten geïncludeerd die in de huidige depressieve episode faalden op tenminste 1, maar maximaal 5 antidepressiva, gebruikt in adequate dosering en duur (tenminste 6 weken). Alle 92 patiënten werden behandeld met open-label nortriptyline. Na 6 weken werden nonresponders (N=35) gerandomiseerd naar augmentatie met lithium (n=18) of placebo (n=17). Klinische respons was gedefinieerd als een ≥50% reductie in HAM-D-17 totaalscore (week 12 - week 6).

<sup>A</sup> Respons is gedefinieerd als een vermindering van de MADRS-totaalscore vanaf baseline van de inductiefase met ≥50%.

<sup>B</sup> Remissie is gedefinieerd als een MADRS-totaalscore ≤12.

<sup>C</sup> Stabiele remissie is gedefinieerd als een MADRS-totaalscore ≤12 in tenminste 3 van de laatste 4 weken van de optimalisatiefase.

<sup>D</sup> Stabiele respons is gedefinieerd als een afname van de MADRS-totaalscore in de laatste twee weken van de optimalisatiefase van baseline van ≥50%, maar niet in stabiele remissie.

<sup>E</sup> Recidief is gedefinieerd als een MADRS-totaalscore ≥22 gedurende twee opeenvolgende weken, of hospitalisatie wegens verergerende depressie, of enig ander klinisch relevant voorval dat op recidief wijst.

### **Atypische antipsychotica** (Edwards et al., 2013<sup>[14]</sup>)

De literatuursearch leverde 1 systematische review op die de effectiviteit van augmentatie met atypische antipsychotica onderzocht bij patiënten met therapieresistente depressie gedefinieerd als geen respons op minsten twee verschillende behandelingen met antidepressiva tijdens de huidige depressieve episode. RCTs werden geïncludeerd als ze overeenkwamen met de volgende PICOT:

- *Patiënten:* Volwassenen met therapieresistente depressie gedefinieerd als nonrespons op ten minste twee antidepressiva tijdens de huidige depressieve episode;
- *Interventie:* Een SSRI<sup>F</sup> plus een atypisch antipsychoticum<sup>G</sup>;
- *Comparator:* Een SSRI<sup>F</sup> plus lithium<sup>H</sup>
- *Primaire uitkomstmaat:* Respons (≥50% reductie in HAMD- of MADRS-totaalscore)
- *Follow-up duur:* Een behandelduur van tenminste 4 weken met de studiemedicatie.

Data van ITT analyses werden gebruikt en als ITT data niet werd gerapporteerd dan werd de missende data behandeld als behandelfalen zodat alsnog een ITT-analyse kon worden toegepast. De Cochrane risk of bias tool werd gebruikt om het risico op bias te bepalen. Alleen trials met een laag of onduidelijk risico op bias werden geïncludeerd in de hoofdanalyse. Om de vraag te beantwoorden wat het effect is van augmentatie met atypische antipsychotica ten opzichte van een SSRI alleen werden zes RCT's geïncludeerd (6 trials voor responspercentage, 4 trials voor de verandering in MADRS-score ten opzichte van baseline). Alle zes deze RCT's vergeleken fluoxetine (SSRI) plus olanzapine (atypisch antipsychoticum) met fluoxetine alleen of fluoxetine plus placebo. Daarnaast werd een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd waarbij ook studies met andere SSRIs dan fluoxetine (o.a. venlafaxine (SNRI)) en andere atypische antipsychotica dan olanzapine (aripiprazol en quetiapine) werden geïncludeerd.

### **Mirtazapine** (Kessler et al., 2018<sup>[15]</sup>)

Het effect van augmentatie van een SNRI of SSRI met mirtazapine werd onderzocht in de MIR-studie. Deze multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3 studie includeerde 480 volwassenen van 18 jaar en ouder die een SSRI of SNRI gebruikten voor tenminste zes weken, therapietrouw waren, maar nog steeds depressief waren. 239 patiënten werden gerandomiseerd naar placebo en 241 naar mirtazapine (15 mg/dag voor de eerste twee weken gevolgd door tweemaal daags 15 mg voor de duur van 50 weken), beiden als toevoeging aan de SSRI of SNRI behandeling. De follow-up duur was 52 weken. Na 12 weken konden patiënten ervoor kiezen om de blindering op te heffen. De primaire uitkomstmaat was BDI II score op 12 weken na randomisatie gecorrigeerd voor baseline. Een verschil in BDI II score van 3 of 4 punten wordt als klinisch relevant beschouwd. Respons was gedefinieerd als een vermindering in de BDI II score van tenminste 50% ten opzichte van baseline.

### **Tranylcypromine** (McGrath et al., 2006<sup>[16]</sup>)

De ongeblindeerde, multicenter STAR\*D studie includeerde 4.041 patiënten tussen de 18 en 75 jaar oud met niet-psychotische depressie. Patiënten die aan dit vierde deel van de studie deelnamen (N=109) bereikten geen remissie, of waren intolerant voor drie eerdere medicamenteuze behandelstappen van adequate duur (tenminste 6 weken) en dosering. Een subset van deze groep had daarnaast ook onvoldoende

<sup>F</sup> Gedefinieerd als citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine of sertraline.

<sup>G</sup> Gedefinieerd als amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, paliperidon, quetiapine, risperidon of ziprasidon.

<sup>H</sup> Lithiumcarbonaat, lithiumcitraat of lithium.

baat bij cognitieve therapie (alleen of in combinatie met citalopram). Bij 20,2% van de patiënten was lithium augmentatie de behandeling in deel drie van de STAR\*D studie. Andere medicamenteuze behandelingen tijdens deel 3 waren mirtazapine (28,4%), nortriptyline (36,7%) en T<sub>3</sub> augmentatie (14,7%). Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met tranylcypromine (n=58; maximaal 60 mg/dag) of venlafaxine met vertraagde afgifte+mirtazapine (n=51). Een *washout* periode van twee weken na deel 3 van de studie was nodig voor patiënten die waren gerandomiseerd naar tranylcypromine. Remissie was gedefinieerd als een totale HAM-D score ≤7 punten.

**Bijlage 5** geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

### 3.3

#### Gunstige effecten interventie

De resultaten van de 3 kortdurende studies zijn niet te poolen vanwege verschillen in studieopzet [vaste dosis (TRANSFORM-1<sup>[9]</sup>) vs. flexibele dosis (TRANSFORM-2<sup>[10]</sup> en -3<sup>[11]</sup>) en patiëntkenmerken [18-<65 jaar (TRANSFORM-1 en -2) vs. ≥65 jaar (TRANSFORM-3)]. Aangezien de TRANSFORM-2<sup>[10]</sup> studie het beste aansluit bij hoe esketamine in de Nederlandse klinische praktijk toegepast gaat worden, *graden* we alleen deze studieresultaten (**bijlage 7**) en gebruiken we de studieresultaten van TRANSFORM-1 en -3 als ondersteunend bewijs (**bijlage 9**).

Daarnaast is er voor gekozen de studiegegevens die worden gebruikt voor de indirecte vergelijkingen enkel in een tabel te presenteren en niet te *graden* (**bijlage 8**). Vanwege grote verschillen in patiëntenpopulatie en studieopzet is bij voorbaat duidelijk dat de indirecte vergelijkingen van zeer lage kwaliteit van bewijs zijn.

Het risico op bias van de TRANSFORM-2 studie is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in **bijlage 6**. De effecten van esketamine neusspray ten opzichte van placebo neusspray – beiden toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI – en de kwaliteit van de *evidence* zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (**bijlage 7**). De kwaliteit van de *evidence* is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast *risk of bias*, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

#### Esketamine

##### Symptomatische verbetering

Na 4 weken was de gemiddelde verandering in de MADRS-totaalscore ten opzichte van baseline -17,7 (SE: 1,3) punten in de esketamine-arm en -14,3 (SE: 1,3) punten in de placebo-arm (beiden toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI). Het verschil tussen beide behandelarmen bedroeg -3,5 [95%-BI: -6,67--0,26; p=0,034] punten (**bijlage 7**).

Na 4 weken was het responspercentage 61,4% in de esketamine-arm en 47,7% in de controle-arm (RR=1,29 [95%-BI: 1,01–1,64; p=0,040]) (**bijlage 7**).

Na 4 weken was het remissiepercentage 46,5% in de esketamine-arm en 28,4% in de controle-arm (RR=1,63 [95%-BI: 1,14–2,34; p=0,007]) (**bijlage 7**).

Grade-conclusie: Bij patiënten met therapieresistente depressie die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva leidt een 4 weken

durende behandeling met esketamine neusspray als toevoeging aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI *mogelijk* tot klinisch relevant grotere symptoomverbetering, respons- en remissiepercentages in vergelijking met patiënten die werden behandeld met placebo neusspray als toevoeging aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI. [Lage kwaliteit van bewijs vanwege *risico op bias*: Er is geprobeerd optimaal te blinderen. Dissociatie is echter een veelvoorkomend ongunstig effect in de esketamine-arm (23,0% vs. 0% in de controle-arm). Het valt niet uit te sluiten dat kennis over de toegediende behandeling de resultaten heeft beïnvloed. Daarnaast is er sprake van *onnauwkeurigheid*. De betrouwbaarheidsintervallen zijn zeer breed. Alhoewel de puntschatter een klinisch relevant voordeel suggereert voor esketamine ten opzichte van de controle, valt niet uit te sluiten dat esketamine toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI even effectief is als placebo toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI in het verminderen van depressieve symptomen en het behalen van een respons.

#### Proportie patiënten met terugval of tijd tot terugval (recidief)

*Esketamine*: Van de patiënten in stabiele remissie kreeg 26,7% in de esketamine-arm en 45,3% in de controle-arm een terugval (HR=0,49 [95%-BI: 0,29–0,84;  $p=0,003$ ]). Van de patiënten in stabiele respons kreeg 25,8% in de esketamine-arm en 57,6% in de controle-arm een terugval (HR=0,30 [95%-BI: 0,16–0,55;  $p<0,001$ ]) (**bijlage 7**).

In de stabiele remissiegroep had op basis van Kaplan-Meier-schattingen na 24 weken 32% van de patiënten in de esketamine-arm een recidief ten opzichte van 46% in de controle-arm, wat overeenkomt met een verschil van -14,0% (95%-BI: -28,1%–2,7%, niet significant verschillend) (**bijlage 7**).<sup>[1, 2]</sup>

In de stabiele responsgroep had op basis van Kaplan-Meier-schattingen na 24 weken 21% van de patiënten in de esketamine-arm een terugval ten opzichte van 56% in de controle-arm (het verschilpercentage en bijbehorend 95%-betrouwbaarheidsinterval zijn niet gerapporteerd) (**bijlage 7**).<sup>[1]</sup>

Grade-conclusie: Bij patiënten met therapieresistente depressie die na gebruik van esketamine als toevoeging aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI in stabiele remissie of stabiele respons waren leidt doorbehandelen met esketamine neusspray als toevoeging aan een SSRI of SNRI *mogelijk* tot een kleinere proportie patiënten met een terugval. [Redelijke kwaliteit van bewijs vanwege *risico op bias* en *onnauwkeurigheid*. De hazard ratio's zijn overtuigend, maar in dit geval niet de meest geschikte maat om het verschil in terugvalrisico weer te geven. Vooral omdat de *overall* hazard gedomineerd wordt door de eerste fase waar de meeste patiënten *at risk* zijn en de meeste *events* worden geobserveerd. Terugvalproporties geven een betere beschrijving van de behandeling.<sup>[2]</sup> Na een half jaar is het verschil in terugval in de stabiele remissiegroep 14,0% in het voordeel van esketamine. Het betrouwbaarheidsinterval is echter breed en overschrijdt de 0, waardoor niet uit te sluiten valt dat er geen verschil is in terugvalrisico tussen patiënten behandeld met esketamine of placebo.

#### Lithium

De gemiddelde verandering in HAM-D score ten opzichte van baseline na een behandelduur van 6 weken was -2,9 in de nortriptyline+lithium-arm en -3,6 in de nortriptyline+placebo-arm. De grootte van het verschil tussen beiden behandelarmen is niet gerapporteerd, maar bleek statistisch niet significant verschillend te zijn (**bijlage 8**).

Na 6 weken was het responspercentage in de lithium-arm 11,1% en in de placebo-arm 17,6% (RR=0,63 [95%-BI: 0,12–3,32; niet significant]) (**bijlage 8**).

#### Atypische antipsychotica

De gemiddelde verandering in MADRS-score ten opzichte van baseline na een

behandelduur van tenminste 4 weken was -2,04 [95%-BI: -3,25--0,83] voor fluoxetine+olanzapine ten opzichte van fluoxetine alleen (**bijlage 8**). De odd's ratio voor respons was 1,48 [95%-BI: 1,13–1,94] voor fluoxetine+olanzapine ten opzichte van fluoxetine alleen. Als alle SSRI+atypische antipsychotica combinaties werden meegenomen in de analyse, dan is de odd's ratio voor respons 1,78 [95%-BI: 1,48–2,15] voor de SSRI+atypisch antipsychoticum combinatie ten opzichte van een SSRI alleen (**bijlage 8**).

#### **Mirtazapine**

Na 12 weken veranderde de gemiddelde BDI II-score in de mirtazapine+SSRI-arm van 31,5 (SD: 10,2) naar 18,0 (SD: 12,3) punten en in de placebo+SSRI-arm van 30,6 (SD: 9,6) naar 19,7 (SD: 12,4) punten. Het verschil in verandering tussen beide behandelgroepen bedroeg -1,83 punten [95%-BI: -3,92–0,27, niet significant] (**bijlage 8**).

Na 12 weken was het responspercentage 44% in de mirtazapine-arm en 36% in de placebo-arm (OR= 1,39 [95%-BI: 0,94–2,07, niet significant]) (**bijlage 8**).

#### **Tranylcypromine**

Na 12 weken was het remissiepercentage 6,9% in de tranylcypromine-arm en 13,7% in de venlafaxine met gereguleerde afgifte+mirtazapine-arm (RR=0,50 [95%-BI: 0,16–1,62; N.S]) (**bijlage 8**).

Een overzicht van de behandel-effecten is weergegeven in **bijlage 8**.

### 3.3.1

#### *Overige overwegingen*

Esketamine is onderzocht in drie kortdurende, placebo-gecontroleerde studies met een follow-up duur van vier weken en twee terugval-preventiestudies. Deze studies voldoen aan de eisen die de EMA in haar *clinical guideline* voor studies bij therapieresistente depressie stelt.<sup>[5]</sup>

De drie kortdurende, placebo-gecontroleerde studies zijn vanwege verschillen in studie-opzet (vaste dosis vs. flexibele dosis) en patiëntkenmerken (18-64 jaar vs. ≥65 jaar) niet te poolen. Daarom zijn alleen de resultaten van de meest relevante studie – TRANSFORM-2 – gegrade. Vanwege risico op bias en brede betrouwbaarheidsintervallen die de klinische relevantiegrens doorkruisen is de kwaliteit van het bewijs laag.

Daarnaast zien we dat binnen 24 uur een numeriek grotere respons werd bereikt in de esketamine-arm (toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI) dan in de controle-arm (placebo neusspray toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI). Aangezien het voor het eerst is dat een antidepressivum zo snel effectiviteit laat zien, kan dit volgens de EMA worden beschouwd als een belangrijk voordeel.<sup>[2]</sup> Gezien de afwezigheid van een statistisch significant effect ten opzichte van placebo en de afwezigheid van een directe vergelijking met de in de Nederlandse Zorgstandaard opgenomen augmentatiestrategieën, kan dit echter niet worden geclaimd.

Verder constateren we dat de studieresultaten van de TRANSFORM-1 en -3 studies minder overtuigend zijn dan de studieresultaten van TRANSFORM-2 (zie **bijlage 9**) aangezien lang niet in alle gevallen statistisch significante verschillen ten opzichte van placebo zijn aangetoond. Dit bevestigt de grade-conclusies dat het vertrouwen in het bewijs wat betreft de gunstige effecten laag is. De puntschattingen van de TRANSFORM-1 en -3 studies wijzen echter in de meeste gevallen op een klinisch relevant voordeel voor esketamine ten opzichte van placebo. Daarbij merken we op dat in de TRANSFORM-1 studie de doseringen vast waren, terwijl in de klinische

praktijk, volgens het toedieningsadvies in de SmPC<sup>[1]</sup>, de dosering flexibel zal worden ingesteld. In de TRANSFORM-3 studie werden alleen patiënten van 65 jaar en ouder geïnccludeerd. Depressie in deze patiëntgroep is vaak ernstiger en het is bekend dat oudere patiënten minder responsief zijn op behandelingen.<sup>[2]</sup>

Esketamine (Spravato®) is enkel geregistreerd om te gebruiken in combinatie met een SSRI of een SNRI. In de registratietekst is niet opgenomen of dit een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI moet zijn (conform de registratiestudies) of dat esketamine als augmentatie kan worden toegevoegd aan een SSRI of SNRI dat als monotherapie onvoldoende effectief bleek (conform de verschillende augmentatiestrategieën in stap 3 van de Zorgstandaard<sup>[3]</sup>). Vanuit het oogpunt van vergoeding was het interessanter geweest als esketamine aan het middel was toegevoegd waar na adequate dosering en duur nog onvoldoende respons was bereikt en als in plaats van een placebo-arm was gekozen voor augmentatie met een richtlijnconforme, actieve comparator, zoals bijvoorbeeld lithium. Omdat lithium als augmentatiebehandeling niet is geregistreerd voor de behandeling van therapieresistente depressie ging de EMA echter akkoord met een controle-arm waarin placebo net als in de esketamine-arm werd gestart met een nieuwe SSRI of SNRI.<sup>[2]</sup> Dit kan een reden zijn voor de relatief hoge respons in de controle-armen van de registratiestudies van esketamine, wat de indirecte vergelijkingen met de standaardbehandelingen bemoeilijkt (zie verderop). Andere redenen voor de relatief hoge respons in de controle-armen kunnen onder andere zijn de verhoogde interactie met gezondheidsprofessionals of de vernieuwde nasale toediening en de verwachtingen die die schept bij patiënten. Daarnaast is het voor het Zorginstituut onduidelijk hoe esketamine in de Nederlandse klinische praktijk toegepast zal worden. Als esketamine in de Nederlandse klinische praktijk wordt toegevoegd aan een SSRI of SNRI waarop na een adequate duur en dosering onvoldoende effect was bewerkstelligt, dan geeft dit extra onzekerheid over de verwachte effectiviteit van esketamine in de klinische praktijk, aangezien de registratiestudies anders van opzet waren. Daarnaast is niet bekend of en in welke mate de patiënten in de klinische studies psychologische behandelingen hebben gehad.

Gegeven het mogelijk snelle effect van esketamine en de drie kortdurende studies die op een klinisch relevant voordeel wijzen (alhoewel niet robuust en niet altijd statistisch significant) concluderen we – ondanks de lage kwaliteit van bewijs – dat esketamine ten opzichte van placebo – beiden toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI na niet te hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva (conform behandelstap 3 in de Zorgstandaard) – na 4 weken *waarschijnlijk* leidt tot een klinisch relevante verbetering in depressieve symptomen en responspercentages. Daarnaast concluderen we dat doorbehandelen met esketamine na het bereiken van stabiele remissie of stabiele respons *mogelijk* leidt tot een kleiner risico op terugval.

#### *Indirecte vergelijking met augmentatietherapieën*

Vanwege verschillen in studie-design [introductie nieuw oraal antidepressivum in beide behandelarmen (esketaminestudies en deels ook de atypische antipsychotica studies, beiden met grote effecten in de controle-arm) vs. voortzetten antidepressivum waarop onvoldoende respons werd behaald; verschillen in aantal contactmomenten met gezondheidsprofessionals], patiëntkenmerken [verschillende definities van therapieresistente depressie, ernst van de depressie], uitkomstmaten [MADRS vs. HAMD vs. BDI II om respons mee te bepalen; rapportage RR vs. OR] en follow-upduur [variërend van 4 tot 12 weken] is een indirecte vergelijking maken lastig (zie **bijlage 8**). Elke studie, ook die van esketamine, kent zijn onzekerheden. Hierbij valt op dat in geen van de gevallen een overtuigend klinisch relevant effect is aangetoond. De puntschatters van lithium en mirtazapine (aangetoond na

nonrespons op slechts één antidepressivum) liggen zelfs onder de klinische relevantiegrens en suggereren geen klinisch relevant voordeel ten opzichte van placebo. De 95%-betrouwbaarheidsintervallen zijn echter breed en overschrijden in alle gevallen de klinische relevantiegrens, waardoor niet valt uit te sluiten dat alle augmentatiebehandelingen, dus ook lithium en mirtazapine, een groter effect hebben dan placebo. Bovendien hebben lithium, atypische antipsychotica en mirtazapine al jaren een plaats in de behandeling als augmentatietherapie na onvoldoende respons op twee verschillende antidepressiva<sup>[3]</sup> en is volgens het Farmacotherapeutisch Kompas de werkzaamheid van lithiumadditie bij TCA's overtuigend aangetoond<sup>[6]</sup>. In de EPAR wordt opgemerkt dat de verschillen in responspercentages in de esketamine studies ten minste vergelijkbaar of zelfs hoger zijn dan eerder waargenomen in studies met toegelaten antidepressiva.<sup>[2]</sup> Vanwege grote verschillen in studieopzet en geïncludeerde patiënten valt echter niet te claimen dat esketamine – toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI – leidt tot een klinisch relevant grotere symptomatische verbetering dan augmentatie met lithium, augmentatie met atypische antipsychotica of augmentatie met mirtazapine. Daarvoor is een direct-vergelijkende studie noodzakelijk. Het is daarom aan de behandelaar om per patiënt te bepalen welke behandeling het meest geschikt is.

#### *Indirecte vergelijking met tranylcypromine*

Ook de indirecte vergelijking met tranylcypromine is lastig vanwege grote verschillen in studieopzet. Bovendien onderbouwen de beschikbare studies de effectiviteit van esketamine en tranylcypromine bij volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet reageerden op minstens twee verschillende behandelingen én augmentatie niet (volledig). In een studie waarbij patiënten faalden op 3 antidepressiva, waarvan 20,2% van de patiënten in behandelstap 3 lithium augmentatie kreeg, bleek tranylcypromine (6,9% van de patiënten in remissie) even effectief als de combinatie van venlafaxine met gereguleerde afgifte+mirtazapine (13,7% van de patiënten in remissie)<sup>[16]</sup>. Het remissiepercentage van esketamine toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI bij patiënten die faalden op tenminste 2 antidepressiva – en dus niet 3 – was 46,5% en significant hoger dan in de placebo-arm toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI (28,4%)<sup>[10]</sup>. De remissiepercentages in TRANSFORM-1 en -3 zijn minder overtuigend (respectievelijk 34,8%<sup>[9]</sup> en 15,3%<sup>[11]</sup>) en niet significant verschillend ten opzichte van de controle (**bijlage 9**). Alleen een direct-vergelijkende studie bij de juiste patiëntenpopulatie is in staat om een eventueel verschil in symptomatische verbetering tussen esketamine en tranylcypromine aan te tonen.

### 3.4 Ongunstige effecten

#### *Esketamine*

De meest waargenomen ongunstige effecten bij patiënten met therapieresistente depressie die werden behandeld met esketamine waren duizeligheid (30%), misselijkheid (27%), dissociatie (26%), hoofdpijn (24%), somnolentie (18%), vertigo (18%), dysgeusie (17%), hypo-esthesie (11%) en braken (10%).<sup>[1]</sup>

#### **Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten**

*Esketamine:* Van de 114 patiënten in de esketaminegroep en 109 patiënten in de controlegroep werd geen enkel ernstig ongunstig effect gerelateerd aan de interventie (**bijlage 7**).

Gradeconclusie: Het risico op interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten is met esketamine *waarschijnlijk* net zo laag als met placebo (beiden toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI). [Redelijke kwaliteit van bewijs vanwege *risico op bias*].



### **Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten**

*Esketamine*: In de esketamine-arm staakte 7,0% (8/114) van de patiënten de behandeling met esketamine vanwege ongunstige effecten. In de controle-arm was dit 0,9% van de patiënten (1/109).<sup>[10]</sup> Het bijbehorende relatieve risico is 7,65 (95%-BI: 0,97–60,15) (**bijlage 7**).

Gradeconclusie: *Mogelijk* leidt augmentatie met esketamine tot een hoger percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten dan augmentatie met placebo. [Lage kwaliteit van bewijs vanwege *risico op bias* en *onnauwkeurigheid*].

### *Lithium*

Lithium heeft een smalle therapeutische breedte. Bij therapeutische doseringen komen bijwerkingen, meestal mild van aard, veelvuldig voor<sup>[17]</sup>: initieel misselijkheid, braken en diarree. Hypothyreoïdie (eventueel struma), polydipsie, polyurie. Concentratie- en geheugenstoornis (vooral bij ouderen), tremor van handen, myoclonus. Verhoging van talgproductie, acne, alopecia. Lichte agranulocytose.<sup>[6]</sup> Deze zijn reversibel en dosisafhankelijk, met uitzondering van de schadelijke werking op de nieren na langdurige toediening van lithium in hoge doseringen. Bij serumspiegels van 1,5-2 mmol/l kunnen lichte tot matige toxische verschijnselen optreden. Ook tijdens het instellen kunnen deze verschijnselen optreden. Bij ouderen kunnen reversibele delirante toestanden voorkomen met verwardheid, rusteloosheid en ataxie. Bij serumspiegels boven 2 mmol/l kunnen ernstige toxische verschijnselen optreden. Daarnaast zijn er bijwerkingen die onafhankelijk van de serumspiegel kunnen voorkomen of waarvan de relatie met de serumspiegel niet bekend is.<sup>[17]</sup>

Geen van de patiënten in de lithium-arm (0/18) en geen van de patiënten in de placebo-arm (0/17) staakten de behandeling vanwege ongunstige effecten. De incidentie ernstige interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten is niet gerapporteerd (**bijlage 8**).<sup>[13]</sup>

### *Atypisch antipsychoticum olanzapine (omhulde tablet)*

De meest frequent (gezien bij  $\geq 10\%$  van de patiënten) gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met olanzapine in klinisch onderzoek waren gewichtstoename, slaperigheid, orthostatische hypotensie en verhoogde plasmamolactinespiegels.<sup>[18]</sup>

De incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten is niet gerapporteerd. De odd's ratio voor staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten is 3,85 [95%-BI: 2,03–7,29] voor fluoxetine+olanzapine ten opzichte van fluoxetine alleen (**bijlage 8**).<sup>[14]</sup>

### *Atypische antipsychoticum quetiapine met gereguleerde afgifte*

De meest gemelde ongunstige effecten van quetiapine ( $\geq 10\%$ ) zijn slaperigheid, duizeligheid, droge mond, hoofdpijn, ontweningsverschijnselen (bij stopzetten), verhoging van serumtriglyceridewaarden, verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol) verlaging van HDL cholesterol, gewichtstoename, afname van hemoglobine en extrapiramidale symptomen.<sup>[19]</sup>

### *Mirtazapine*

De meest gemelde ongunstige effecten die optraden bij meer dan 10% van de patiënten in gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken met mirtazapine zijn slaperigheid, sedatie, hoofdpijn, droge mond, gewichtstoename en toename van de eetlust.<sup>[20]</sup>

Het aantal ernstige ongunstige effecten was klein in beide behandelgroepen en geen van de ernstige ongunstige effecten werd gerelateerd aan de interventie. In de mirtazapine-arm staakte 19,1% (46/241) van de patiënten de behandeling vanwege

ongunstige effecten. In de placebogroep was dit 3,8% (9/239) van de patiënten. Het bijbehorende relatieve risico is 5,07 [95%-BI: 2,54–10,12] (**bijlage 8**).<sup>[15]</sup>

#### *Tranlycypromine*

De volgende bijwerkingen kunnen zeer vaak ( $\geq 10\%$ ) worden verwacht, vooral aan het begin van de behandeling: slaperigheid en slaapstoornissen, hypotensie, orthostatische reacties (orthostatische hypotensie). Ernstige ongunstige effecten die kunnen optreden bij gebruik van tranlycypromine zijn fatale hypertensieve crisis (kaasreactie, indien de patiënt zich niet aan de dieetrestricties houdt) en agranulocytose. Ook is er een risico op misbruik en overdosering vanwege de stimulerende effecten van MAO-remming door tranlycypromine.<sup>[21]</sup>

Het aantal ernstige ongunstige effecten was klein in beide behandelgroepen en geen van de ernstige ongunstige effecten werd gerelateerd aan de interventie. In de tranlycypromine-arm stakten 41,4% (24/58) van de patiënten de behandeling vanwege ongunstige effecten. In de venlafaxine met gereguleerde afgifte+mirtazapine-arm was dit 21,6% van de patiënten (11/51). Het bijbehorende relatieve risico is 1,92 [1,05 – 3,52,  $p=0,04$ ] (**bijlage 8**).<sup>[16]</sup>

#### 3.4.1

##### *Overige overwegingen*

De meest voorkomende ongunstige effecten ( $>10\%$ ) van esketamine zijn dissociatie, duizeligheid, misselijkheid, sedatie, hoofdpijn, vertigo, dysgeusie, hypoësthesie, verhoogde bloeddruk, angst en overgeven.<sup>[1]</sup> Uit de registratiestudies blijkt dat de esketamine-gerelateerde ongunstige effecten meestal licht tot matig-ernstig van aard waren. De meeste ongunstige effecten traden op de dag van toediening op (65-90%) en daarvan gingen de meeste ongunstige effecten dezelfde dag nog over (~90%). Ongunstige effecten die niet dezelfde dag overgingen werden meestal geassocieerd met de onderliggende aandoening (depressie) of andere bijkomende aandoeningen. Bij oudere patiënten of bij langdurige herhaalde dosering met esketamine (blootstelling tot 1 jaar) werden geen nieuwe ongunstige effecten waargenomen.<sup>[2]</sup>

Het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (op de korte termijn) is zeer laag en komt *waarschijnlijk* overeen tussen esketamine en placebo.<sup>[2, 10]</sup>

Het risico op staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten is *mogelijk* hoger bij behandeling met esketamine dan bij behandeling met placebo, beiden toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI. De meeste stakers vanwege ongunstige effecten traden op kort na initiatie van de behandeling. Dit werd ook waargenomen in de oudere populatie. De meest voorkomende redenen om de behandeling te staken ( $>0,1\%$ ) waren angst, depressie, verhoogde bloeddruk, duizeligheid, suïcidale ideatie, dissociatie, misselijkheid, overgeven, hoofdpijn, spierzwakte, vertigo, hypertensie, paniekaanval en sedatie. Na langere blootstelling aan esketamine in de SUSTAIN-1 studie en een open-label lange termijn veiligheidsstudie nam het aantal stakers vanwege ongunstige effecten af.<sup>[2]</sup>

Vanwege de mogelijkheid van voorbijgaande sedatie, dissociatie en verhoogde bloeddruk moeten patiënten gecontroleerd worden door een professionele zorgverlener tijdens en na elke behandelsessie, totdat de patiënt wordt beschouwd als klinisch stabiel en klaar om de zorginstelling te verlaten (minimaal 40 minuten). Bij patiënten met klinisch relevante of instabiele cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen dient esketamine te worden toegediend in een setting waar geschikte reanimatieapparatuur en professionele zorgverleners getraind in cardiopulmonale reanimatie aanwezig zijn.<sup>[1]</sup> Met deze voorzorgsmaatregel heeft esketamine een acceptabel veiligheidsprofiel aangezien de meeste interventiegerelateerde

ongunstige effecten kort na dosering optreden – wanneer de patiënt onder supervisie is van een professionele zorgverlener – en op dezelfde dag nog oplossen.<sup>[2]</sup>

Spravato® bevat esketamine en kan onderhevig zijn aan misbruik en illegale doorverkoop.<sup>[1]</sup> Tijdens de studies zijn geen gevallen van misbruik of *drug seeking behaviour* waargenomen. De (zeer) vaak voorkomende interventiegerelateerde ongunstige effecten duizeligheid, slaperigheid, dissociatie, eufore stemming, derealisatie, zich abnormaal of dronken voelen en hallucinaties suggereren echter een verhoogd risico op misbruik.<sup>[2]</sup> Om de mogelijkheid van misbruik, oneigenlijk gebruik en illegale doorverkoop van esketamine te minimaliseren vindt de toediening plaats onder rechtstreeks toezicht van een professionele zorgverlener.<sup>[1]</sup> Verder is de kans op overdosering van esketamine tot een minimum beperkt door het ontwerp van het product (28 mg esketamine/pompje)<sup>[1]</sup> en is de registratiehouder verplicht gesteld om een *controlled access plan* te implementeren<sup>[2]</sup>. Met deze voorzorgsmaatregelen schat het Zorginstituut in dat het risico op misbruik en illegale doorverkoop tot een minimum beperkt wordt.

De langetermijnveiligheid van esketamine is nog onvoldoende bekend. Een voorwaarde die de EMA aan de registratie stelt is dat in een *open-label* extensiestudie de lange-termijn veiligheid (>1 jaar) wordt onderzocht met speciale aandacht voor potentiële lange termijneffecten op cognitief functioneren en interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten, waaronder ongunstige effecten op hartslag, bloeddruk, ademhalingsfrequentie en zuurstofsaturatie en potentiële ongunstige effecten op suïcidale ideatie/gedrag en interstitiële cystitis.<sup>[2]</sup>

#### *Indirecte vergelijking met augmentatietherapieën*

Alle augmentatiestrategieën gaan net als esketamine gepaard met ongunstige effecten waarbij verschillende voorzorgsmaatregelen nodig zijn. Zo is controle van plasmaspiegels bij lithium noodzakelijk<sup>[17]</sup> en is er nauwlettende klinische controle nodig wanneer mirtazapine wordt gecombineerd met SSRI's vanwege het verhoogde risico op serotoninesyndroom<sup>[20]</sup>. In de geïncludeerde studies ging augmentatie met mirtazapine net als esketamine toegevoegd aan een SSRI of SNRI *niet* gepaard met interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten. Van lithium en atypische antipsychotica was deze uitkomstmaat niet gerapporteerd. Esketamine, de atypische antipsychotica en mirtazapine gingen allen ten opzichte van placebo toegevoegd aan een oraal antidepressivum gepaard met een verhoogd risico op staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. In de kleine studie naar de effectiviteit van augmentatie met lithium staakten geen van de deelnemers de behandeling vanwege ongunstige effecten. Ondanks dat de lange termijn ongunstige effecten van esketamine nog onvoldoende onderzocht zijn, lijkt esketamine op basis van het bijwerkingenprofiel geen duidelijke voorkeur te hebben boven een van de augmentatiestrategieën. Per patiënt dient bekeken te worden welke behandeling het meest geschikt is.

#### *Indirecte vergelijking met tranylcypromine*

In de STAR\*D studie waarbij patiënten faalden op 3 antidepressiva spreken de auteurs een voorkeur uit voor de combinatietherapie van venlafaxine met mirtazapine ten opzichte van tranylcypromine, vanwege het kleinere risico op ongunstige effecten, het ontbreken van dieetrestricties en het grotere gebruiksgemak.<sup>[16]</sup> Dit komt overeen met de Zorgstandaard waarin tranylcypromine een plaats heeft als laatste medicamenteuze behandeloptie na augmentatietherapie.<sup>[3]</sup> Ook het Zorginstituut concludeerde in zijn GVS-rapport van tranylcypromine (Tracydal®) dat vanwege de ongunstige effecten en het beperkte gebruiksgemak (o.a. dieetrestricties) een plaats voor tranylcypromine na

augmentatietherapie logisch is.<sup>[22]</sup>

Van tranylcypromine is bekend dat fatale hypertensieve crisis (kaasreactie, indien de patiënt zich niet aan de dieetrestricties houdt) en agranulocytose kunnen optreden. Ook is er een risico op misbruik en overdosering vanwege de stimulerende effecten van MAO-remming door tranylcypromine.<sup>[21]</sup> Een risico op misbruik is er ook voor esketamine.<sup>[1]</sup> Potentieel ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten van esketamine op de lange termijn worden nader onderzocht.<sup>[2]</sup> Ondanks dat het lange termijn bijwerkingenprofiel van esketamine nog onvoldoende onderzocht is, lijkt esketamine ten opzichte van tranylcypromine minder ernstige ongunstige effecten te kennen, tot minder stakers als gevolg van ongunstige effecten te leiden en makkelijker te zijn in het gebruik.

**Tabel 2:** Ongunstige effecten van Esketamine vergeleken met lithium, de atypische antipsychotica olanzapine en quetiapine met gereguleerde afgifte, mirtazapine en tranylcypromine

<b>Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>esketamine<sup>[1]</sup></b>	<b>lithium bij therapeutische dosering<sup>[17]</sup></b> <i>(frequenties onbekend)</i>	<b>olan-zapine<sup>[18]</sup> (O) en quetiapine<sup>[19]</sup> (Q) met gereguleerde afgifte</b>	<b>mirtazapine<sup>[20]</sup></b>	<b>tranylcypromine<sup>[21]</sup></b>
<b>Bloed- en lymfestelsel aandoeningen</b>		Lichte agranulocytose	Q: Verlaagde hemoglobuline		
<b>Endocriene aandoeningen</b>		Hypothyreoïdie al dan niet met struma, verlaging PBI, verhoogde opname van radioactief jood, euthyreoot struma, hypothyreoïdie, hypercalciëmie, hypermagnesiëmie, hyperparathyreoïdie diabetes insipidus			
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Polydipsie	O: Gewichtstoename Q: Verhoging van serumtriglyceride-waarden, verhoging van totaal cholesterol (vnl. LDL cholesterol), verlaging van HDL cholesterol, gewichtstoename	Toename van de eetlust, gewichtstoename	
<b>Psychische stoornissen</b>	Dissociatie	Delirium			

<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<b>esketamine<sup>[1]</sup></b>	<b>lithium bij therapeutische dosering<sup>[17]</sup> (frequenties onbekend)</b>	<b>olanzapine<sup>[18]</sup> (O) en quetiapine<sup>[19]</sup> (Q) met gereguleerde afgifte</b>	<b>mirtazapine<sup>[20]</sup></b>	<b>tranylcypromine<sup>[21]</sup></b>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	<u>Duizeligheid</u> , <u>hoofdpijn</u> , <u>dysgeusie</u> , <u>slaperigheid</u> , hypo-esthesie	Tremor van de handen, kortdurende spierschokjes in armen of benen, vaak 's nachts, concentratie- en geheugenstoornissen (in het bijzonder bij oudere patiënten), veranderingen in het EEG, <u>vertigo</u> , <u>spraakstoornissen</u> , <u>metaalsmaak</u> , benigne intracraniale hypertensie, extrapiramidale aandoeningen, epileptiforme insulten, encefalopathie, cerebellair syndroom, nystagmus, vallen, perifere neuropathie, maligne neuroleptisch syndroom	O: <u>Slaperigheid</u> Q: <u>Duizeligheid</u> , <u>slaperigheid</u> , <u>hoofdpijn</u> , extrapiramidale symptomen	<u>Slaperigheid</u> , <u>sedatie</u> , <u>hoofdpijn</u>	<u>Slapeloosheid</u> , slaapstoornissen
<b>Hartaandoeningen</b>		ECG-veranderingen, aritmie (met name bradycardie), sinusknop disfunctie, cardiomyopathie, atrioventriculair blok			
<b>Bloedvataandoeningen</b>			O: Orthostatische hypotensie		Hypotensie, orthostatische reactie (orthostatische hypotensie)
<b>Oogaandoeningen</b>		Oogirritatie (reversibel in de meeste gevallen), papiloedeem, exoftalmie			

<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<i>esketamine</i> <sup>[1]</sup>	<i>lithium bij therapeutische dosering</i> <sup>[17]</sup> <i>(frequenties onbekend)</i>	<i>olanzapine</i> <sup>[18]</sup> (O) en <i>quetiapine</i> <sup>[19]</sup> (Q) met <i>gereguleerde afgifte</i>	<i>mirtazapine</i> <sup>[20]</sup>	<i>tranylcypromine</i> <sup>[21]</sup>
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	<u>Vertigo</u>				
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>	<u>Misselijkheid, braken</u>	<u>Misselijkheid, braken</u> en diarree, meestal bij het begin van de behandeling, buikpijn, speekselvloed	Q: <u>Droge mond</u>	<u>Droge mond</u>	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>					
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		Verhoging van de talgproductie, alopecia, het optreden of verergeren van acne of psoriasis, pruritus, myxoedeem wordt zelden gezien, allergische rash			
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		Rabdomyolyse			
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>		Polyurie, microcystes, oncocytom en niercarcinoom van het Ductus Bellinotype (in langdurige therapie)			
<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b>		Neonataal onttrekkingssyndroom			
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Gewichtstoename, perifeer oedeem, urticaria en agio-oedeem toegeschreven aan een van de hulpstoffen	Q: Onttrekkingssymptoom (na staken van de therapie)		
<b>Onderzoeken</b>			O: Verhoogde plasmaprolactine-spiegels		

Onderstreepte zijn ongunstige effecten die zeer vaak voorkomen bij esketamine (≥10%) en één van de andere augmentatiebehandelingen. Grijs, onderstreept zijn ongunstige effecten die vaak voorkomen bij esketamine (≥1% tot <10%) en zeer vaak voorkomen bij één van de andere augmentatiebehandelingen. Grijs zijn ongunstige effecten die soms voorkomen bij esketamine (≥0,1% tot <1%) en zeer vaak voorkomen bij één van de andere augmentatiebehandelingen.





### 3.5

#### Ervaring

Esketamine is sinds december 2019 geregistreerd.<sup>[1]</sup> Daarmee is de ervaring met Esketamine beperkt. De ervaring met lithium (1971)<sup>[17]</sup>, de atypische antipsychotica [o.a. olanzapine (2000)<sup>[18]</sup> en quetiapine XR (2007)<sup>[19]</sup>] en mirtazapine (1994)<sup>[20]</sup> is ruim. Al deze middelen zijn langer dan 10 jaar op de markt. Tranylcypromine (Tracydal®)<sup>[21]</sup> is in 2015 geregistreerd. Voordat Tracydal® in Europa werd geregistreerd was tranylcypromine in Nederland beschikbaar als ongeregistreerd geneesmiddel (Parnate®) en als apotheekbereiding. Daardoor wordt tranylcypromine al sinds de jaren vijftig ingezet bij de behandeling van ernstige, therapieresistente depressie en is de ervaring met dit middel ruim. Zie ook **tabel 3**.

N.B. Lithium, olanzapine en mirtazapine worden off-label voorgeschreven als augmentatie bij therapieresistente depressie.

Tabel 3: Ervaring met esketamine vergeleken met lithium, de atypische antipsychotica olanzapine en quetiapine, mirtazapine en tranylcypromine

	<i>esketamine</i>	<i>lithium</i>	<i>atypische anti- psychotica olanzapine en quetiapine XR</i>	<i>mirtazapine</i>	<i>tranyl- cypromine</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	2019 (Spravato®)				
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>					2015 (Tracydal®)
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		1971 (Priadel®)	2000 (Zyprexa Velotab®)  2007 (Seroquel XR®)	1994 (Remeron®)	Vóór 2015: Parnate® of apotheek- bereiding)

### 3.6

#### Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

##### *Contra-indicaties*

Esketamine is gecontra-indiceerd voor patiënten bij wie verhoging van de bloeddruk of van de intracraniale druk een ernstig risico vormt:

- Patiënten met een aneurysmatische vaatziekte;
- Patiënten met een voorgeschiedenis van intracerebrale bloedingen;
- Patiënten met een recent cardiovasculair event (minder dan 6 weken geleden),

waaronder een myocardinfarct.<sup>[1]</sup>

Lithium is gecontra-indiceerd bij nierfunctiestoornissen, ernstige hartaandoeningen of hersenbeschadiging, de ziekte van Addison of hypothyreoïdie die niet reageert op suppletie van schildklierhormoon en bij Brugada syndroom of een familiegeschiedenis van Brugada syndroom.<sup>[17]</sup>

Het atypische antipsychoticum olanzapine is gecontra-indiceerd voor patiënten met een bekend risico op nauwekamerhoekglaucoom.<sup>[18]</sup> Gelijktijdige toediening van cytochroom P450 3A4-remmers en het atypische antipsychoticum quetiapine is gecontra-indiceerd.<sup>[19]</sup>

Gelijktijdig gebruik van mirtazapine met monoamine-oxidaseremmers is gecontra-indiceerd.<sup>[20]</sup>

Tranylcypromine mag niet worden gebruikt in geval van feochromocytoom, carcinoïdtumoren, een recente voorgeschiedenis van cardiovasculair accident, vasculaire misvormingen, zoals aneurysmata, ernstige moeilijk te controleren hypertensie en cardiovasculaire aandoeningen, leverinsufficiëntie of leverziekte, ernstige nierinsufficiëntie of nierziekte, porfyrie, diabetes insipidus, maligne hyperthermie, alsmede een voorgeschiedenis van maligne hyperthermie, acuut delirium, acute vergiftiging met geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (bijvoorbeeld sedativa, analgetica en psychofarmaca zoals antipsychotica, antidepressiva, lithium) en alcohol. Verder mag tranylcypromine niet gelijktijdig aan patiënten worden toegediend met geneesmiddelen die de serotonineheropname sterk remmen (SSRI's en SNRI's), tricyclische antidepressiva, andere MAO-remmers, serotonine agonisten, buspiron, sympathicomimetica, pethidine, tramadol en dextromethorfan.<sup>[21]</sup>

#### *Specifieke groepen*

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie dient de maximumdosis van 84 mg esketamine voorzichtig te worden gebruikt. Gebruik van esketamine bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen.<sup>[1]</sup> Mirtazapine<sup>[20]</sup> en de atypische antipsychotica olanzapine<sup>[18]</sup> en quetiapine<sup>[19]</sup> dienen eveneens met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Tranylcypromine is gecontra-indiceerd voor patiënten met leverinsufficiëntie of leverziekte.<sup>[21]</sup> Voor lithium is een dosisaanpassing niet nodig.<sup>[17]</sup>

Gebruik van esketamine bij dialysepatiënten is niet onderzocht.<sup>[1]</sup> Lithium is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierfunctiestoornissen.<sup>[17]</sup> Mirtazapine<sup>[20]</sup> en het atypische antipsychoticum olanzapine<sup>[18]</sup> dienen met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Voor het atypische antipsychoticum quetiapine is een dosisaanpassing niet nodig.<sup>[19]</sup> Tranylcypromine is gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of nierziekte. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.<sup>[21]</sup>

Bij patiënten  $\geq 65$  jaar is de eerste esketamedosis 28 mg.<sup>[1]</sup> Bij oudere patiënten wordt een lagere lithiumdosis aanbevolen.<sup>[17]</sup> Mirtazapine<sup>[20]</sup> en de atypische antipsychotica olanzapine<sup>[18]</sup> en quetiapine<sup>[19]</sup> dienen eveneens met voorzichtigheid te worden toegepast bij ouderen. Bij ouderen moet tranylcypromine in de laagste dosis worden gestart (10 mg/dag) en mag met niet meer dan 10 mg/dag worden verhoogd onder regelmatige controle van de bloeddruk.<sup>[21]</sup>

Als de patiënt zwanger wordt, dient de behandeling met esketamine te worden gestaakt.<sup>[1]</sup> Lithium<sup>[17]</sup>, mirtazapine<sup>[20]</sup>, olanzapine<sup>[18]</sup> en quetiapine<sup>[19]</sup> dienen gedurende de zwangerschap alleen gebruikt te worden indien de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Bij lithiumgebruik tijdens de zwangerschap dient men naast de lithiumspiegels ook de schildklierfunctie van de moeder regelmatig te controleren. In dat geval dienen pasgeborenen nauwlettend te worden gecontroleerd (schildklierfunctie).<sup>[17]</sup> Het gebruik van tranylcypromine is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en voor vrouwen in vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.<sup>[21]</sup>

Borstvoeding mag niet worden gegeven tijdens gebruik van esketamine<sup>[1]</sup> of tranylcypromine<sup>[21]</sup>. Borstvoeding wordt afgeraden tijdens gebruik van lithium<sup>[17]</sup>, mirtazapine<sup>[20]</sup>, olanzapine<sup>[19]</sup> of quetiapine<sup>[19]</sup>.

Daarnaast worden lagere (start)doseringen aanbevolen:

- Van esketamine bij patiënten van Japanse afkomst<sup>[1]</sup>;
- Van lithium bij patiënten met een lichaamsgewicht <50 kg<sup>[17]</sup>;
- Van olanzapine bij vrouwen en patiënten met een niet-rokerstatus<sup>[18]</sup>.

#### *Interacties*

Effecten van leverenzymen: Remmers van leverenzymen kunnen de plasmaspiegels van esketamine<sup>[1]</sup>, mirtazapine<sup>[20]</sup> en de atypische antipsychotica olanzapine<sup>[18]</sup> en quetiapine<sup>[19]</sup> verhogen. Leverenzym inductoren kunnen de plasmaspiegels van esketamine<sup>[1]</sup>, mirtazapine<sup>[20]</sup> en het atypische antipsychotica olanzapine<sup>[18]</sup> en quetiapine<sup>[19]</sup> verlagen.

Interacties met andere geneesmiddelen: Esketamine vermindert de plasmaspiegels van midazolam<sup>[1]</sup>; lithium kan de werking van spierrelaxantia verlengen<sup>[17]</sup>; olanzapine kan een antagonistisch effect hebben op directe en indirecte dopamineagonisten<sup>[18]</sup>; mirtazapine kan het effect van warfarine (antistollingsmiddel) en de sederende werking van benzodiazepinen en andere sedativa (o.a. de meeste antipsychotica) versterken.<sup>[20]</sup>

Tranylcypromine versterkt de effecten van verschillende geneesmiddelen.

Combineren van een deel van deze geneesmiddelen met tranylcypromine is gecontra-indiceerd. Voor bepaalde geneesmiddelen moet, bij het overschakelen van een ander antidepressivum naar tranylcypromine of omgekeerd, een behandelingsvrije periode in acht worden genomen, in het algemeen tenminste 7 dagen. Bij het overschakelen naar een andere behandeling die onverenigbaar is met tranylcypromine, is een behandelingsvrije periode van 14 dagen vereist. Ook bijvoorbeeld voorafgaand aan een chirurgische ingreep waarbij anesthetica of bepaalde analgetica worden gebruikt die niet mogen worden toegediend aan patiënten die tranylcypromine gebruiken. Daarnaast kan tranylcypromine de werking van bloeddrukverlagende geneesmiddelen, insuline, orale antidiabetica, de sedatieve werking van centraal werkende geneesmiddelen en de ongunstige effecten van bupropion versterken.<sup>[21]</sup>

Interacties met andere geneesmiddelen: Middelen die de lithiumconcentratie kunnen verhogen zijn diuretica, antiflogistica (ontstekingsremmers), antibiotica, verapamil, methyldopa, theofylline corticosteroiden, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, en metronidazol. Carbamazepine (een bekende inductor van leverenzymen) kan de werking van lithium versterken.

Natrium bevattende preparaten en calcitonine verhogen de uitscheiding van lithium door de nieren.<sup>[17]</sup> Gelijktijdige toediening van quetiapine en thioridazine veroorzaakte een verhoogde klaring van quetiapine.<sup>[19]</sup> Roken induceert het metabolisme van olanzapine en geactiveerde kool vermindert de biologische beschikbaarheid van olanzapine.<sup>[18]</sup>

Gelijktijdige toediening van lithium<sup>[17]</sup> of mirtazapine<sup>[20]</sup> met SSRI's en/of triptanen kan leiden tot het ontstaan van het serotonerg syndroom.

Interacties met voedsel: Esketamine<sup>[1]</sup>, mirtazapine<sup>[20]</sup>, olanzapine<sup>[18]</sup>, quetiapine<sup>[19]</sup> en tranylcypromine<sup>[21]</sup> kunnen de centraal dempende werking van alcohol versterken.

Patiënten die behandeld worden met tranylcypromine moeten vanaf het begin van de behandeling tot 14 dagen na de behandeling goed letten op de inname van biogene aminen (tyramine en fenylethylamine). Ernstige bijwerkingen (zoals hypertensieve crisis) zijn te verwachten bij inname van 25 mg tyramine per maaltijd. Biogene aminen kunnen zich ophopen in voedsel door microbiële metabolische processen. Alle voedingsmiddelen dienen daarom zo vers mogelijk te worden gebruikt. Productgroepen met een hoog tyramine-gehalte dienen vermeden te worden: alle belegen en oude kazen, alcoholische dranken (met name rode wijn), sommige niet-alcoholische bieren, niet-vers eiwitrijk voedsel of eiwitrijk voedsel waarbij hydrolyse, fermentatie, pekelen of drogen toegepast is, gerijpt vlees, vis en gevogelte, alle gefermenteerde sojaproducten, zuurkool, tuinbonen, geconcentreerde gist-extracten.<sup>[21]</sup>

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Bij elke behandelsessie met esketamine dienen patiënten onder toezicht van een professionele zorgverlener gecontroleerd te worden om vast te stellen wanneer de patiënten op basis van klinisch oordeel als stabiel te beschouwen is. Aandacht, beoordelingsvermogen, denken, de reactiesnelheid en motorische vaardigheden kunnen verminderd zijn; sedatie en potentieel ademhalingsdepressie kunnen optreden; en de bloeddruk kan toenemen. Daarnaast wordt het aanbevolen om tijdens de duur van de behandeling met esketamine te controleren op klachten van de urinewegen en de blaas. Omdat bij chronisch gebruik van ketamine levertoxiciteit gemeld is, kan de mogelijkheid van een dergelijk effect als gevolg van langdurig gebruik van esketamine niet worden uitgesloten.<sup>[1]</sup>

De lithiumspiegel dient aan het begin van de behandeling en na elke verandering van dosering te worden gecontroleerd. Daarnaast zijn geregeld controles nodig van creatinegehalte, hartfunctie en schildklierfunctie.<sup>[17]</sup>

Bij start en gedurende de behandeling met olanzapine<sup>[18]</sup> en quetiapine<sup>[19]</sup> dienen metabole parameters van patiënten regelmatig gecontroleerd te worden: gewicht, bloedglucose (hyperglykemie) en lipiden. Voor quetiapine geldt dat patiënten met tekenen of symptomen die samenhangen met agranulocytose of infectie dit onmiddellijk dienen te rapporteren zodra deze optreden. Bij deze patiënten dient zo snel mogelijk een telling van de witte bloedcellen te worden uitgevoerd.<sup>[19]</sup>

Vanwege het risico op beenmergdepressie dient bij het optreden van verschijnselen die op een infectie wijzen de behandeling met mirtazapine te worden gestaakt en het bloedbeeld te worden gecontroleerd. Nauwlettende klinische controle is benodigd wanneer mirtazapine en SSRI's gelijktijdig worden toegediend vanwege het risico op serotoninesyndroom.<sup>[20]</sup>

Patiënten met een matig verhoogde of lage bloeddruk, of patiënten met een verhoogd risico op hypertensieve reacties mogen tranylcypromine alleen gebruiken onder regelmatige controle van de bloeddruk. Wanneer gelijktijdige behandeling met tranylcypromine en andere middelen die van invloed kunnen zijn op de serotonerge en/of dopaminerge-neurotransmitter-systemen klinisch noodzakelijk is, wordt nauwgezette observatie van de patiënt geadviseerd vanwege het risico op serotoninesyndroom.<sup>[21]</sup>

Daarnaast geldt voor alle zes de middelen dat er verschillende aandoeningen of combinaties met andere geneesmiddelen zijn waarbij extra voorzichtigheid geboden is (zie daarvoor de verschillende SmPCs). Ook moet in alle gevallen rekening worden gehouden met de kans op suïcide, vooral in het begin van de behandeling.

### 3.7

#### Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Esketamine, lithium, de atypische antipsychotica quetiapine en olanzapine, mirtazapine en tranylcypromine is weergegeven in **tabel 4**. Alle middelen, behalve tranylcypromine, worden toegevoegd aan een antidepressivum (SSRI, SNRI of TCA).

Tabel 4: Gebruiksgemak van esketamine vergeleken met augmentatie met lithium, augmentatie met atypische antipsychotica, augmentatie met mirtazapine of tranylcypromine

	Toedieningswijze	Toedieningsfrequentie
<i>Esketamine</i>	Neusspray voor nasale toepassing, door de patiënt zelf toe te dienen, onder toezicht van een professionele zorgverlener. De patiënt wordt geadviseerd minstens 2 uur voor de toediening niet te eten en minstens 30 minuten voor de toediening niet te drinken. Een nasaal corticosteroid of een nasaal decongestivum dient niet toegediend te worden binnen 1 uur voor toediening van esketamine. <sup>[1]</sup>	Eén- tot tweemaal per week 1 pompje (voor een startdosering van 28 mg bij patiënten $\geq 65$ jaar), 2 pompjes (voor een dosis van 56 mg) of 3 pompjes (voor een dosis van 84 mg), met 5 minuten pauze tussen het gebruik van elk pompje. Elk pompje geeft 28 mg esketamine in twee verstuivingen (één verstuiving per neusgat). <sup>[1]</sup>
<i>Lithium</i>	Tabletten moeten worden ingenomen zonder kauwen of stukbijten, bijvoorbeeld met water of een andere koude drank.	Eenmaal daags een tablet
<i>Olanzapine omhulde tabletten</i>	Oraal, onafhankelijk van maaltijden in te nemen.	Eenmaal daags een tablet
<i>Quetiapine XR</i>		
<i>Mirtazapine</i>	Oraal, met vloeistof, innemen en zonder te kauwen doorslikken.	Eén- of tweemaal daags een tablet
<i>Tranylcypromine</i>	Oraal, bij voorkeur vóór 15.00u 's middags innemen om slaapstoornissen te voorkomen.	Eén- of tweemaal daags een tablet



## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

#### Geen respons op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva:

Na 4 weken leidt esketamine toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI ten opzichte van placebo toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI *waarschijnlijk* tot een klinisch relevante verbetering in depressieve symptomen en responspercentages. Daarnaast concluderen we dat doorbehandelen met esketamine in combinatie met een SSRI of SNRI na het bereiken van stabiele remissie of stabiele respons *mogelijk* leidt tot een kleiner risico op terugval ten opzichte van placebo in combinatie met een SSRI of SNRI.

In dit farmacotherapeutisch rapport is het concept "indirecte vergelijking" erg opgerekt. De effectiviteit van de verschillende augmentatiestrategieën bij patiënten die niet responderen op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva is zeer beperkt (lithium) of niet (mirtazapine) onderzocht. Voor augmentatie met lithium of mirtazapine werden bovendien geen statistisch significante verschillen ten opzichte van augmentatie met placebo aangetoond. Door verschillen in studieopzet en geïncludeerde patiënten is de kwaliteit van het bewijs van de indirecte vergelijkingen zeer laag en is het onduidelijk of er een verschil is in gunstige effecten tussen esketamine – in combinatie met een SSRI of een SNRI – en augmentatie met lithium, augmentatie met atypische antipsychotica of augmentatie met mirtazapine. Hierbij houden we rekening met het feit dat de beroepsgroep voorafgaand aan deze beoordeling aangaf vooralsnog een plaats te zien voor esketamine na non-respons op tenminste drie achtereenvolgende medicamenteuze behandelstappen met antidepressiva en additietherapie. Alleen een direct vergelijkende studie zal in staat zijn om een eventueel verschil in gunstige effecten tussen esketamine en de andere augmentatiestrategieën aan te kunnen tonen. Alle augmentatiestrategieën gaan net als esketamine gepaard met ongunstige effecten waarbij verschillende voorzorgsmaatregelen nodig zijn om de middelen veilig toe te kunnen passen. Ondanks dat het lange termijn bijwerkingenprofiel van esketamine nog onvoldoende onderzocht is lijkt het bijwerkingenprofiel van esketamine niet klinisch relevant te verschillen van de bijwerkingenprofielen van een van de argumentatiestrategieën. Per patiënt dient bekeken te worden welke behandeling het meest geschikt is.

#### Geen respons op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva én augmentatie:

Ook voor de vergelijking met tranylcypromine is het concept "indirecte vergelijking" erg opgerekt. Door onderlinge verschillen tussen de studies en geïncludeerde patiënten in beide studies die niet (volledig) aansluiten bij de P van de PICO(t) kan in deze indirecte vergelijking geen verschil in gunstige effecten worden aangetoond tussen esketamine – in combinatie met een SSRI of een SNRI – en tranylcypromine. Alleen een direct vergelijkende studie is in staat om een eventueel verschil in gunstige effecten aan te tonen. Ondanks dat het lange termijn bijwerkingenprofiel van esketamine nog onvoldoende onderzocht is, lijkt esketamine ten opzichte van tranylcypromine minder ernstige ongunstige effecten te kennen, tot minder stakers als gevolg van ongunstige effecten te leiden en makkelijker te zijn in het gebruik (minder contra-indicaties, minder interacties en geen dieetrestricties).

### 4.2 Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee

verschillende behandelingen met antidepressiva esketamine – in combinatie met een SSRI of een SNRI – een gelijke waarde heeft ten opzichte van augmentatie met lithium, augmentatie met een atypisch antipsychoticum of augmentatie met mirtazapine.

Voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva én augmentatie heeft esketamine – in combinatie met een SSRI of een SNRI – een meerwaarde ten opzichte van tranylcypromine vanwege een gunstiger bijwerkingenprofiel.



## Bijlage 1: Zoekstrategie

### Zoekstrategie literatuur

De literatuursearches zijn doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library op 17 februari 2020 en 6 maart 2020 (tranylcypromine) met de volgende zoektermen:

#### Esketamine

('Esketamine' OR 'Spravato') AND 'intranasal' AND 'treatment resistant depression'

Article types: *Clinical Trial* en *Systematic Reviews* en *Meta-Analysis*

Publication dates: 10 years

Deze search leverde 35 hits op, waarvan 1 publicatie voldeed aan de inclusiecriteria.

- (Popova *et al.* (2019)

Drie publicaties kwamen niet in de search omhoog en zijn later toegevoegd.

- Fegchin *et al.* (2019)
- Daly *et al.* (2019)
- Ochs-Ross *et al.* (2020)

#### Lithium

'lithium' AND 'augmentation' AND ('treatment resistant depression')

Article types: *Meta-Analysis* en *Systematic reviews*

Publication dates: 10 years

Deze search leverde 6 hits op, waarvan 1 publicatie de definitie van therapieresistente depressie hanteerde als falen op tenminste 2 antidepressiva (Strawbridge *et al.*, 2019). De gerapporteerde uitkomstmaten sluiten echter niet aan (pre-post meta-analyse). Daarom is besloten de afzonderlijke placebo-gecontroleerde studies uit deze systematische review te beoordelen. Het gaat om Nierenberg *et al.* (2003) en Baumann *et al.* (1996). Na bestudering van de wetenschappelijke artikelen viel de publicatie van Baumann *et al.* af omdat uit de publicatie niet duidelijk blijkt dat patiënten faalden op tenminste 2 antidepressiva voordat lithium aan de behandeling werd toegevoegd. Daarnaast bedraagt de follow-up duur na augmentatie met lithium slechts 2 weken. Uiteindelijk voldeed 1 publicatie aan de inclusiecriteria:

- Nierenberg *et al.* (2003)

#### Atypische antipsychotica

('atypical antipsychotic' OR 'antipsychotic agent') AND 'augmentation' AND ('treatment resistant depression')

Article types: *Meta-Analysis* en *Systematic reviews*

Publication dates: 10 years

Deze search leverde 6 hits op, waarvan 1 publicatie voldeed aan de inclusiecriteria.

- Edwards *et al.* (2013)

#### Mirtazapine

'mirtazapine' AND 'augmentation' AND ('treatment resistant depression')

Article types: *Meta-Analysis* en *Systematic reviews*

Publication dates: 10 years

Deze search leverde 1 hit op: een Cochrane review waarin therapieresistente depressie is gedefinieerd als non-respons (of een partiële respons) na minimaal 4 weken behandeling met antidepressiva in de aanbevolen dosering. Omdat dit niet voldoet aan de definitie van non-respons op tenminste 2 antidepressiva in een adequate dosering en duur hebben we een tweede literatuursearch uitgevoerd waarbij we op zoek zijn gegaan naar klinische studies waar het effect van augmentatie met mirtazapine bij therapieresistente depressie is onderzocht.

'mirtazapine' AND 'augmentation' AND ('treatment resistant depression')

Article types: *Meta-Analysis* en *Systematic reviews* en *Clinical Trial*

Publication dates: 10 years

Deze search leverde 2 hits op. Naast de eerder gevonden Cochrane review werd de klinische trial gevonden die in de Cochrane review werd geïncludeerd. In deze studie is therapieresistente depressie gedefinieerd als patiënten die nog steeds de ICD criteria voor depressie voldoen na behandeling met een SSRI of SNRI in een adequate dosering en voor een minimale duur van 6 weken. Aangezien de patiëntenpopulatie niet aansluit bij de PICO is een derde search uitgevoerd zonder restrictie op publicatiedatum.

'mirtazapine' AND 'augmentation' AND ('treatment resistant depression')

Article types: *Meta-Analysis* en *Systematic reviews* en *Clinical Trial*

Deze search leverde 1 extra hit op. Deze studie valt echter af omdat mirtazapine monotherapie wordt vergeleken met mirtazapine+aripiprazol. Aangezien er geen klinische studies beschikbaar blijken te zijn van patiënten die zijn behandeld met twee antidepressiva voordat de effectiviteit van augmentatie met mirtazapine werd onderzocht, includeren we de best passende studie en dat is de studie van Kessler *et al.*, (2018) die eveneens werd geïncludeerd en beoordeeld in de Cochrane review van Davies *et al.* (2019).

- Kessler *et al.* (2018) + Davies *et al.* (2019)

#### Tranylcypromine

'tranylcypromine' AND ('treatment resistant depression')

Article types: *Meta-analysis* en *Systematic reviews*

Publication dates: 10 years

Deze search leverde 1 hit op, welke niet aansloot bij de PICOT. Daarom is een tweede literatuursearch uitgevoerd waarbij we op zoek zijn gegaan naar klinische studies waar het effect van tranylcypromine bij therapieresistente depressie, na falen op  $\geq 3$  antidepressiva is onderzocht.

'tranylcypromine' AND ('treatment resistant depression')

Article types: *Meta-Analysis* en *Systematic reviews* en *Clinical Trial*

Publication dates: 10 years

Deze search leverde 1 extra hit op waarbij het effect van tranylcypromine werd onderzocht na falen op  $\geq 2$  antidepressiva. Omdat dit niet aansluit bij de plaats van tranylcypromine in de behandelrichtlijn is een tweede search zonder restrictie op publicatiedatum uitgevoerd.

'tranylcypromine' AND ('treatment resistant depression')

Article types: *Meta-Analysis* en *Systematic reviews* en *Clinical Trial*

Deze search leverde 14 hits op, waarvan 1 publicatie het dichtst in de buurt komt van onvoldoende respons op 2 antidepressiva én augmentatie, namelijk onvoldoende respons op 3 antidepressiva.

- McGrath *et al.* (2006)

## Bijlage 2A: Overzicht geïncludeerde esketamine-studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Fedgchin et al., 2019 <sup>[9]</sup>	TRANSFORM-1  Fase 3, multicenter, dubbelblinde, vaste dosis, gecontroleerde, gerandomiseerde studie met een 4 weken durende screeningsfase, een 4 weken durende behandelfase (dubbelblind) en follow-up tot 24 weken (en instroom in de SUSTAIN-1 studie).	N=710 (gescreend)  N=346 (gerandomiseerd)  FAS effectiviteit N=342  FAS veiligheid N=344	Volwassen, ambulante patiënten (18-64 jaar) in een matige tot ernstige depressieve episode met prospectief bevestigde therapieresistente depressie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo (2x/week) + nieuw geïnitieerd, <i>open-label</i>, AD (dagelijks) (n=113)</li> <li>• Esketamine 56 mg (2x/week) + nieuw geïnitieerd, <i>open-label</i>, AD (dagelijks) (n=115)</li> <li>• Esketamine 84 mg (2x/week) + nieuw geïnitieerd, <i>open-label</i>, AD (dagelijks) (n=114)</li> </ul>	<p><b>Primair</b> Verandering in de totale MADRS-score op dag 28 ten opzichte van baseline</p> <p><b>Key Secundair</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Begin klinische respons op dag 2 welke werd behouden gedurende 28 dagen (1 excursie toegestaan)</li> <li>• Verandering in SDS totaalscore ten opzichte van baseline</li> <li>• Verandering in PHQ-9 totaalscore ten opzichte van baseline</li> </ul> <p><b>Veiligheid</b></p>

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Popova et al., 2019 <sup>[10]</sup>	TRANSFORM-2  Fase 3, multicenter, dubbelblinde, flexibele dosis, gecontroleerde, gerandomiseerde studie met een 4 weken durende screeningsfase, een 4 weken durende behandelfase (dubbelblind) en follow-up tot 24 weken (en instroom in de SUSTAIN-1 studie).	N=435 (gescreend)  N=227 (gerandomiseerd)  FAS effectiviteit N=223  FAS veiligheid N=223	Volwassen, ambulante patiënten (18-64 jaar) in een matige tot ernstige depressieve episode met prospectief bevestigde therapieresistente depressie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo (2x/week) + nieuw geïnitieerd, <i>open-label</i>, AD (dagelijks) (n=109)</li>   <li>• Esketamine 56 óf 84 mg (2x/week) + nieuw geïnitieerd, <i>open-label</i>, AD (dagelijks) (n=114)</li> </ul>	<p><b>Primair</b> Verandering in de totale MADRS-score op dag 28 ten opzichte van baseline</p> <p><b>Key Secundair</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Begin klinische respons op dag 2 welke werd behouden gedurende 28 dagen (1 excursie toegestaan)</li> <li>• Verandering in SDS totaalscore ten opzichte van baseline</li> <li>• Verandering in PHQ-9 totaalscore ten opzichte van baseline</li> </ul> <p><b>Veiligheid</b></p>

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Ochs-Ross et al., 2020 <sup>[11]</sup>	TRANSFORM-3  Fase 3, multicenter, dubbelblinde, flexibele dosis, gecontroleerde, gerandomiseerde studie met een 4 weken durende screeningsfase (N=302), een 4 weken durende behandelfase (dubbelblind) (N=138) en een 2 weken durende post-behandelfollow-up (en instroom in de SUSTAIN-2 studie).	N=302 (gescreend)  N=138 (gerandomiseerd)  FAS effectiviteit N=137  FAS veiligheid N=137	Volwassen patiënten ≥65 jaar in een matige tot ernstige depressieve episode met prospectief bevestigde therapieresistente depressie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Placebo (2x/week) + nieuw geïnitieerd, <i>open-label</i>, AD (dagelijks) (n=66)</li>   <li>● Esketamine 28, 56 óf 84 mg (2x/week) + nieuw geïnitieerd, <i>open-label</i>, AD (dagelijks) (n=72)</li> </ul>	<b>Primair</b> Verandering in de totale MADRS-score op dag 28 ten opzichte van baseline

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Daly et al., 2019 <sup>[12]</sup>	SUSTAIN-1  Fase 3, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde onttrekkingsstudie.	N=1097 (gescreend)  N=705  N=455 (optimalisatie fase van 12 weken)  N=297, 2 groepen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabiele remissie* (N=176)</li> <li>• Stabiele respons** zonder remissie (N=121) (geselecteerd en gerandomiseerd)</li> </ul>	Volwassen, ambulante patiënten (18-64 jaar) in een matige tot ernstige depressieve episode met prospectief bevestigde therapieresistente depressie.  De 297 geselecteerde en gerandomiseerde patiënten waren afkomstig uit TRANSFORM-1 (N=69), TRANSFORM-2 (N=46) of werden rechtstreeks geïnccludeerd (N=182).	Gerandomiseerde onttrekkingsfase:  Stabiele remissie (N=176): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esketamine 56 of 84 mg (n=90)</li> <li>• Placebo (n=86)</li> </ul> Stabiele respons (zonder remissie) (N=121): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esketamine 56 of 84 mg (n=62)</li> <li>• Placebo (n=59)</li> </ul>	<b>Primair:</b> Tijd tot recidief (een MADRS-totaalscore $\geq 22$ gedurende 2 opeenvolgende weken) bij patiënten die stabiele remissie bereikten. <b>Secundair:</b> Tijd tot recidief bij patiënten die stabiele respons bereikten. <b>Veiligheid</b>

**AD:** Oraal antidepressivum (selectieve serotonine heropnameremmer (SSRI): escitalopram of sertraline of een serotonine-noradrenaline heropnameremmer (SNRI): duloxetine of venlafaxine); **FAS effectiviteit:** Alle gerandomiseerde patiënten die tenminste 1 dosis intranasale studiemedicatie ontvingen en 1 dosis oraal antidepressivum; **FAS veiligheid:** Alle gerandomiseerde patiënten die tenminste 1 dosis intranasale studiemedicatie ontvingen of 1 dosis oraal antidepressivum; **MADRS:** *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*. **PHQ-9:** De 9-item *Patient Health Questionnaire*: meet depressieve symptomen; **SDS:** *Sheehan Disability Scale*: meet de functionele beperking op drie domeinen: werk/school, sociaal functioneren en familielevens.

## Bijlage 2B: Overzicht studie- en patiëntkenmerken indirecte vergelijkingen

	<i>Augmentatie met esketamine<sup>[10]</sup></i>	<i>Augmentatie met lithium<sup>[13]</sup></i>	<i>Augmentatie met atypische antipsychotica<sup>[14]</sup></i>	<i>Augmentatie met mirtazapine<sup>[15]</sup></i>	<i>Tranylcypromine<sup>[16]</sup></i>
<i>Follow-up duur</i>	4 weken	6 weken	Tenminste 8 weken	12 weken	12 weken
<i>Vragenlijst</i>	MADRS (1 studie: TRANSFORM-2)	HAM-D-17 (1 studie)	MADRS HAMD (6 studies)	BDI II (1 studie)	HAM-D (1 studie)
<i>Inclusie criterium Baseline score</i>	Matige tot ernstige depressie <sup>I</sup> E: 37,0 (SD:5,69) P: 37,3 (SD:5,66)	HAM-D-17-score $\geq 18$ <sup>J</sup> L: 21,4 (SD:onbekend) P: 21,7 (SD:onbekend)	Geen <i>cut-off</i> genoemd A: onbekend P: onbekend	BDI II score $\geq 14$ <sup>K</sup> M: 31,5 (SD:10,2) P: 30,6 (SD:9,6)	HAM-D score $\geq 7$ T: 19,6 (SD:7,6) V+M: 19,7 (SD:5,5)
<i>Definitie TRD</i>	Falen $\geq 2$ farmacotherapeutische behandelingen	Falen $\geq 2$ farmacotherapeutische behandelingen	Falen $\geq 2$ farmacotherapeutische behandelingen	Falen 1 farmacotherapeutische behandeling	Falen 3 farmacotherapeutische behandelingen
<i>Definitie respons</i>	$\geq 50\%$ reductie in MADRS-totaalscore ten opzichte van de baseline van de inductiefase	$\geq 50\%$ reductie in HAM-D-17-totaalscore ten opzichte van vóór toevoeging van lithium	$\geq 50\%$ reductie in HAMD of MADRS score ten opzichte van baseline	$\geq 50\%$ reductie in BDI II score ten opzichte van baseline	Remissie: HAM-D score $\leq 7$ punten bij studie-exit
<i>Augmentatie van</i>	Nieuw geïnitieerd SSRI of nieuw geïnitieerd SNRI	TCA (nortriptyline) na nonrespons na 6 weken	Nonrespons op fluoxetine (SSRI) na 6 of 8 weken óf Nieuw geïnitieerd fluoxetine+olanzapine combinatie	SSRI of SNRI na nonrespons na tenminste 6 weken	N.v.t.

**BDI II:** Beck Depression Inventory II; **E:** Esketamine; **HAM-D:** Hamilton Depression Rating Scale; **L:** Lithium; **M:** Mirtazapine; **MADRS:** Montgomery Asberg Depression Scale; **N.S.:** Niet significant; **P:** Placebo; **T:** Tranylcypromine; **SD:** Standaarddeviatie; **SNRI:** Selectieve serotonine en noradrenaline heropnameremmer; **SSRI:** Selectieve serotonine heropnameremmer; **TCA:** Tricyclisch antidepressivum; **TRD:** Therapieresistente depressie; **V+M:** Venlafaxine met gereguleerde afgifte+mirtazapine.

<sup>I</sup> MADRS-scores: 0-8=normaal, niet-depressief; 9-18=mogelijk/licht-depressief; **19-26=matig depressief**; 27-34=ernstig depressief en >35=zeer ernstig depressief.<sup>[8]</sup>

<sup>J</sup> HAM D 17-scores: 0-9=normaal, 10-13=mild, 14-17=mild tot matig, **>17=matig tot ernstig**.<sup>[23]</sup>

<sup>K</sup> BDI II-scores: 0-13=minimaal, **14-19=mild**, 20-28=matig, 29-63=ernstig.<sup>[24]</sup>

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport esketamine (Spravato®) - in combinatie met een SSRI of een SNRI - voor de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis  
| 6 augustus 2020



### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Strawbridge et al., 2019 <sup>[25]</sup>	De gerapporteerde uitkomstmaten sluiten niet aan (pre-post meta-analyse in plaats van rapportage responspercentages en RR of OR)
Baumann et al., 1996 <sup>[26]</sup>	Uit de publicatie blijkt niet duidelijk dat patiënten faalden op tenminste 2 antidepressiva voordat lithium aan de behandeling werd toegevoegd. Daarnaast bedraagt de follow-up duur na augmentatie met lithium slechts 2 weken.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport esketamine (Spravato®) - in combinatie met een SSRI of een SNRI - voor de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis  
| 6 augustus 2020

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG <sup>[1]</sup>	2019	Samenvatting van de productkenmerken esketamine
EMA / CBG <sup>[2]</sup>	2019	European Public Assessment Report (EPAR) esketamine
Trimbos Instituut <sup>[4]</sup>	2013	Multidisciplinaire Richtlijn Depressie
NHG <sup>[7]</sup>	2019	NHG Standaard Depressie
Akwa GGZ <sup>[3]</sup>	2019	Zorgstandaard Depressie
ZIN <sup>[6]</sup>	2020	Farmacotherapeutisch Kompas

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport esketamine (Spravato®) - in combinatie met een SSRI of een SNRI - voor de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis  
| 6 augustus 2020

## Bijlage 5: Baseline tabel

	<i>Augmentatie met esketamine<sup>[9-11]</sup></i> <i>TRANSFORM-1, -2 en -3</i>	<i>Augmentatie met lithium<sup>[13]</sup></i> <i>Trial</i>	<i>Augmentatie met atypische antipsychotica<sup>[14]</sup></i> <i>Systematische review</i>	<i>Augmentatie met mirtazapine<sup>[15]</sup></i> <i>Trial</i>	<i>Tranilcypromine<sup>[16]</sup></i> <i>Trial</i>
<i>Vrouw</i>	67,1%	54,3%	Niet gerapporteerd	69,1%	51,4%
<i>Blank</i>	83,2%	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	96,5%	81,7%
<i>Non-respons op ≥2 antidepressiva op het moment van randomisatie</i>	100% (≥1 retrospectief en 1 prospectief bepaald)	100% (≥1 retrospectief en 1 prospectief bepaald)	100%	0%	100% (allen bereikten geen remissie op 3 antidepressiva)
<i>Non-respons op ≥2 verschillende klassen van antidepressiva (MAOs, TCAs, SNRIs, SSRIs of anders)</i>	74-80%	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	Behandeling in voorgaande behandelstap 3: Mirtazapine 28,4% Nortriptyline 36,7% Lithium augmentatie 20,2% T <sub>3</sub> augmentatie 14,7%
<i>Gemiddelde baseline totaalscore</i>	MADRS <sup>L</sup> E: 37,0 (SD:5,69) P: 37,3 (SD:5,66)	HAM-D-17 <sup>M</sup> L: 21,4 (SD:onbekend) P: 21,7 (SD:onbekend)	MADRS en HAMD A: onbekend P: onbekend	BDI II <sup>N</sup> M: 31,5 (SD:10,2) P: 30,6 (SD:9,6)	HAM-D <sup>M</sup> T: 19,6 (SD:7,6) V+M: 19,7 (SD:5,5)
<i>Gemiddelde duur huidige depressieve episode</i>	>2 jaar	L: 97,3±111,8 maanden P: 84,5±94,9 maanden	Niet gerapporteerd	>6 maanden bij 90,4% van de patiënten	30,8% ≥2 jaar T: 33,1 maanden (SD: 67,9) V+M: 55,7 maanden (SD:92,2)
<i>Familiegeschiedenis van depressie</i>	41-63%	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	52,3%

**BDI II**: Beck Depression Inventory II; **E**: Esketamine; **HAM-D**: Hamilton Depression Rating Scale; **L**: Lithium; **M**: Mirtazapine; **MADRS**: Montgomery Asberg Depression Scale; **MAO-remmer**: Monoamineoxidaseremmer; **P**: Placebo; **T**: Tranilcypromine; **SD**: Standaarddeviatie; **SNRI**: Selectieve serotonine en noradrenaline heropnameremmer; **SSRI**: Selectieve serotonine heropnameremmer; **TCA**: Tricyclisch antidepressivum; **TRD**: Therapieresistente depressie; **V+M**: Venlafaxine met gereguleerde afgifte+mirtazapine.








<sup>L</sup> **MADRS-scores**: 0-8=normaal, niet-depressief; 9-18=mogelijk/licht-depressief; 19-26=matig depressief; 27-34=ernstig depressief en >35=zeer ernstig depressief.<sup>[8]</sup>

<sup>M</sup> **HAM D 17-scores**: 0-9=normaal, 10-13=mild, 14-17=mild tot matig, >17=matig tot ernstig.<sup>[23]</sup>

<sup>N</sup> **BDI II-scores**: 0-13=minimaal, 14-19=mild, 20-28=matig, 29-63=ernstig.<sup>[24]</sup>

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport esketamine (Spravato®) - in combinatie met een SSRI of een SNRI - voor de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis  
| 6 augustus 2020

## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Popova et al. (2019)	
	Random sequence generation (selection bias)
	Allocation concealment (selection bias)
	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	Incomplete outcome data (attrition bias)
	Selective reporting (reporting bias)
	Other bias

Er is geprobeerd optimaal te blinderen. Dissociatie is echter een veelvoorkomend ongunstig effect in de esketamine-arm (23,0% vs. 0% in de placebo-arm). Het valt niet uit te sluiten dat kennis over de toegediende behandeling de resultaten heeft beïnvloedt.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport esketamine (Spravato®) - in combinatie met een SSRI of een SNRI - voor de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis | 6 augustus 2020



## Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking esketamine versus placebo - in combinatie met een SSRI of een SNRI - voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Esketamine + SSRI/SNRI	Placebo + SSRI/SNRI	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Verandering in de MADRS-totaalscore (SE) (follow up: 4 weken; vastgesteld met: Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS))

1	gerandomiseerde trial	ernstig <sup>a</sup>	n.v.t.	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>		-17,7 (1,3) <u>Respons*</u> 70/114 (61,4%) <u>Remissie**</u> 53/114 (46,5%)	-14,3 (1,3) <u>Respons*</u> 52/109 (47,7%) <u>Remissie**</u> 31/109 (28,4%)	RR=1,29 (1,01;1,64), p=0,040  RR=1,63 (1,14;2,34), p=0,007	Δ= -3,5, (-6,67– -0,26), p<0,034 <sup>[2]</sup>  138 meer per 1000 (van 5 meer tot 305 meer)  179 meer per 1000 (van 40 meer tot 381 meer)	LAAG	CRUCIAAL
---	-----------------------	----------------------	--------	--------------	----------------------	--	---	---	--	---	------	----------

Proportie stabiele remissie patiënten met een terugval (recidief) (follow up: 24 weken; vastgesteld met: Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS))

1	gerandomiseerde onttrekkingsstudie	ernstig <sup>a</sup>	n.v.t.	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>		<u>Stabiele remissie</u> 24/90 (26,7%) NB (NG-NG) Mediane tijd tot terugval (dagen) Na 24 weken 32% <sup>[1]</sup>	39/86 (45,3%) 273 (NG-NG) 46% <sup>[1]</sup>	HR=0,49 (0,29–0,84), p=0,003 p=0,003		LAAG	CRUCIAAL
							<u>Stabiele respons</u> 16/62 (25,8%) Mediane tijd tot terugval (dagen) Na 24 weken 21% <sup>[1]</sup>	34/59 (57,6%) 273 (46–196) 56% <sup>[1]</sup>	HR=0,30 (0,16–0,55), p<0,001 p<0,001	-14,0% (-28,1– 2,7) <sup>[2]</sup> , NS		
										Niet gerapporteerd		

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow up: 4 weken)

1	gerandomiseerde trial	ernstig <sup>a</sup>	n.v.t.	niet ernstig	n.v.t.		0/114 (0%)	0/109 (0%)	Niet te berekenen	Niet te berekenen	REDELIJK	CRUCIAAL
---	-----------------------	----------------------	--------	--------------	--------	--	------------	------------	-------------------	-------------------	----------	----------

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Esketamine + SSRI/SNRI	Placebo + SSRI/SNRI	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: 4 weken)

1	gerandomiseerde trial	ernstig <sup>a</sup>	n.v.t.	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>		8/114 (7,0%)	1/109 (0,9%)	RR=7,65 (0,97-60,15), p=0,050	61 meer per 1000 (van 0 minder tot 543 meer)	LAAG	CRUCIAAL
---	-----------------------	----------------------	--------	--------------	----------------------	--	--------------	--------------	-------------------------------	---	------	----------

CI: Confidence interval; N.B.: Niet bepaald; RR: Relatief risico; SE: Standard error;

\* Respons: Definitie respons gehanteerd in de studies; \*\* Remissie: Definitie respons gehanteerd in de studies; \*\*\*Recidief: MADRS-totaalscore  $\geq 22$  gedurende 2 opeenvolgende weken, of hospitalisatie wegens verergerde depressie, of enig ander klinisch relevant voorval dat op recidief wijst.

### Explanations

a. Blinding is zo goed als mogelijk toegepast. Dissociatie wordt gemeld bij 26% van de patiënten behandeld met esketamine vs. ...% van de patiënten die placebo kregen. Het is niet te voorkomen dat patiënten doorhebben dat ze zijn behandeld met esketamine.

b. Ondanks dat de gevonden effecten in de meeste gevallen statistisch significant zijn en de puntschatting boven de klinische relevantiegrens uitkomt, is er onzekerheid over het gevonden effect. De betrouwbaarheidsintervallen zijn erg breed waardoor er een kans bestaat dat er in werkelijkheid geen klinisch relevant van esketamine ten opzichte van placebo is.

De relatieve risico's van responders en remitters zijn berekend met Review Manager.

## Bijlage 8: Gunstige effecten van augmentatie met esketamine vergeleken met augmentatie met lithium, augmentatie met atypische antipsychotica en augmentatie met mirtazapine

	<i>Augmentatie met esketamine<sup>[10]</sup></i>	<i>Augmentatie met lithium<sup>[13]</sup></i>	<i>Augmentatie met atypische antipsychotica<sup>[14]</sup></i>		<i>Augmentatie met mirtazapine<sup>[15]</sup></i>	<i>Tranlycypromine<sup>[16]</sup></i>
<b>Verandering in symptoom totaalscore t.o.v. baseline</b> <i>Gemeten met MADRS (2 punten*), HAMD of BDI II (3 of 4 punten*)</i>	MADRS E: -17,3 (SE:1,3) P: -14,3 (SE:1,3) <b>Δ-3,5</b> 95%-BI: -7,8--0,8 <i>p</i> <0,05	HAM-D-17 L: -2,9 (niet gerapporteerd) P: -3,6 (niet gerapporteerd) N.S.	MADRS (5 studies)  <b>Δ2,04</b> 95%-BI: -3,25--0,83 <i>p</i> =onbekend		BDI II  BDI II: <b>Δ-1,83</b> 95%-BI: -3,92-0,27 N.S.	HAM-D
<b>Respons</b> <i>Definities: ≥50% reductie in MADRS, HAMD of BDI II score ten opzichte van baseline</i>	MADRS E: 70/114 ( <b>61,4%</b> ) P: 52/109 ( <b>47,7%</b> ) <b>RR=1,29</b> 95%-BI: 1,01-1,64 <i>p</i> =0,04	HAM-D-17 L: 2/18 ( <b>11,1%</b> ) P: 3/17 ( <b>17,6%</b> ) <b>RR=0,63**</b> 95%-BI: 0,12-3,32 N.S.	MADRS en HAMD (6 studies) A: <b>27,4-60,0%</b> P: <b>10-31,7%</b> <b>OR=1,48</b> 95%-BI: 1,13-1,94 <i>p</i> =onbekend	MADRS en HAMD (10 studies)  <b>OR=1,78</b> 95%-BI: 1,48-2,15 <i>p</i> =onbekend	BDI II M: 94/214 ( <b>44%</b> ) P: 78/217 ( <b>36%</b> ) <b>OR=1,22</b> 95%-BI: 0,97-1,54 N.S.	Niet gerapporteerd.
<b>Remissie</b>	MADRS-totaalscore ≤12 E: 53/114 ( <b>46,5%</b> ) P: 31/109 ( <b>28,4%</b> ) <b>RR=1,63</b> 95%-BI: 1,14-2,34 <i>p</i> =0,007					HAM-D score ≤7 T: 4/58 ( <b>6,9%</b> ) V+M: 7/51 ( <b>13,7%</b> ) <b>RR=0,50</b> 95%-BI: 0,16-1,62) N.S. (Let op: niet t.o.v. placebo)
<b>Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten</b>	E: 0/114 ( <b>0%</b> ) P: 0/109 ( <b>0%</b> )	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd		M: 0/214 ( <b>0%</b> ) P: 0/217 ( <b>0%</b> )	T: 0/58 ( <b>0%</b> ) V+M: 0/51 ( <b>0%</b> )

	<i>Esketamine</i>	<i>Lithium</i>	<i>Atypische antipsychotica</i>	<i>Mirtazapine</i>	<i>Tranlycypromine</i>
<b>Incidentie stakers vanwege ongunstige effecten</b>	E: 8/114 (7,0%) P: 1/109 (0,9%) <b>RR=7,65</b> 95%-BI: 0,97–60,15) N.S.	L: 0/18 (0%) P: 0/17 (0%)	<b>OR=3,85</b> 95%-BI: 2,03–7,29	M: 46/241 (19,1%) P: 9/239 (3,8%) <b>RR=5,07</b> 95%-BI: 2,54–10,12	T: 24/58 (41,4%) V+M: 11/51 (21,6%) <b>RR=1,92</b> 95%-BI: 1,05–3,52 <i>p</i> =0,04

\* Het verschil dat als klinisch relevant wordt beschouwd. \*\* Relatieve risico berekend in RevMAN.

**95%-BI**: 95%-betrouwbaarheidsinterval; **A**: Atypische antipsychotica; **BDI II**: Beck Depression Inventory II; **E**: Esketamine; **HAM-D**: Hamilton Depression Rating Scale; **L**: Lithium; **M**: Mirtazapine; **MADRS**: Montgomery Asberg Depression Scale; **N.S.**: Niet significant; **P**: Placebo; **T**: Tranlycypromine; **TRD**: Therapie-resistente depressie; **V+M**: Venlafaxine met gereguleerde afgifte+mirtazapine.

## Bijlage 9: Gunstige effecten TRANSFORM-1, -2 en -3

	TRANSFORM-2 <sup>[10]</sup> 18-<65 jaar, flexibele dosis (56 of 84 mg)		TRANSFORM-1 <sup>[9]</sup> 18-<65 jaar, vaste dosis (56 of 84 mg)			TRANSFORM-3 <sup>[11]</sup> ≥65 jaar, flexibele dosis (28, 56 of 84 mg)	
	Esketamine + SSRI/SNRI	Placebo + SSRI/SNRI	Esketamine 56 mg + SSRI/SNRI	Esketamine 84 mg + SSRI/SNRI	Placebo + SSRI/SNRI	Esketamine + SSRI/SNRI	Placebo + SSRI/SNRI
MADRS t.o.v. baseline (SE)	-17,7 (1,3)	-14,3 (1,3)	-18,9 (1,3)	-16,2 (1,3)	-14,7 (1,3)	-10,1 (1,7)	-6,8 (1,7)
	Δ-3,5 (95%-BI: -7,8- -0,8), <i>p</i> <0,05		84mg: Δ-1,2 (95%-BI: -4,7-2,3), N.S. 56mg: Δ-4,3 (95%-BI: -7,8- -0,8), <i>p</i> <0,05			Δ-2,9 (95%-BI: -6,5-0,6), N.S.	
Respons 4 weken	70/114 <b>(61,4%)</b>	52/109 <b>(47,7%)</b>	61/115 <b>(53,0%)</b>	52/114 <b>(45,6%)</b>	42/113 <b>(37,2%)</b>	17/72 <b>(23,6%)</b>	8/65 <b>(12,3%)</b>
	RR=		84mg: RR=1,23 (95%-BI: 0,90-1,68), N.S. 56mg: RR=1,43 (95%-BI: 1,06-1,92), <i>p</i> =0,018			RR=1,92 (95%-BI: 0,89-4,15), N.S.	
Respons 24 uur	18/114 <b>(15,8%)</b>	11/109 <b>(10,1%)</b>	20/115 <b>(17,4%)</b>	17/114 <b>(14,9%)</b>	8/113 <b>(7,1%)</b>	Niet bepaald	Niet bepaald
	RR=1,56 (95%-BI: 0,77-3,16), N.S.		84mg: RR=2,11 (95%-BI: 0,95-4,68), N.S. 56mg: RR=2,46 (95%-BI: 1,13-5,35), <i>p</i> =0,02				
Remissie 4 weken	53/114 <b>(46,5%)</b>	31/109 <b>(28,4%)</b>	40/115 <b>(34,8%)</b>	38/114 <b>(33,3%)</b>	33/113 <b>(29,2%)</b>	11/72 <b>(15,3%)</b>	4/65 <b>(6,2%)</b>
	RR=1,63 (95%-BI: 1,14-2,34), <i>p</i> =0,01		84mg: RR=1,14 (95%-BI: 0,78-1,68), N.S. 56mg: RR=1,19 (95%-BI: 0,81-1,74), N.S.			RR=2,48 (95%-BI: 0,83-7,41), N.S.	

Doorgehaalde stukken tekst zijn studieresultaten die niet geanalyseerd mogen worden, omdat de uitkomstmaten in de 84 mg esketamine-groep geen statistisch significante effecten lieten zien.



## Literatuur

1. EMA. SmPC esketamine (Spravato(R)). 2019.
2. EMA. EPAR esketamine (Spravato(R)) 2019.
3. Akwa GGZ. Zorgstandaard depressieve stoornissen. 2019.
4. Trimbos Instituut. Multidisciplinaire Richtlijn Depressie (derde revisie). 2013.
5. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. 2013.
6. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. from [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/depressie#depressie\\_achtergrond](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/depressie#depressie_achtergrond).
7. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG Standaard Depressie. 2019.
8. Nolen WA and Dingemans PMAJ. Meetinstrumenten bij stemmingsstoornissen. Tijdschrift voor PsychiatriE 2004; 46: 681-6.
9. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, 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 2019; 22: 616-30.
10. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, 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 2019; 176: 428-38.
11. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, 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 2020; 28: 121-41.
12. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, 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 2019.
13. Nierenberg AA, Papakostas GI, Petersen T, et al. Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants. J Clin Psychopharmacol 2003; 23: 92-5.
14. Edwards SJ, Hamilton V, Nherera L, et al. Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2013; 17: 1-190.
15. Kessler D, Burns A, Tallon D, et al. Combining mirtazapine with SSRIs or SNRIs for treatment-resistant depression: the MIR RCT. Health Technol Assess 2018; 22: 1-136.
16. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR\*D report. Am J Psychiatry 2006; 163: 1531-41; quiz 666.
17. EMA. SmPC lithium (Priadel(R)). 1971.
18. EMA. SmPC olanzapine (Zyprexa Velotab(R)). 2000.
19. EMA. SmPC quetiapine (Seroquel XR(R)). 2007.
20. EMA. SmPC mirtazapine (Remeron(R)). 1994.
21. EMA. SmPC tranylcypromine (Tracydal(R)). 2015.
22. Zorginstituut Nederland. GVS-rapport tranylcypromine (Tracydal(R)) 2016.
23. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 1967; 6: 278-96.
24. Kneipp SM, Kairalla JA, Stacciarini JMR, et al. Comparison of Depressive Symptom Severity Scores in Low-Income Women. Nurs Res. 2010 2010; 59 380-8.
25. Strawbridge R, Carter B, Marwood L, et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2019; 214: 42-51.

26. Baumann P, Nil R, Souche A, et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 307-14.





Budgetimpactanalyse van esketamine  
(Spravato®) - in combinatie met een SSRI of  
een SNRI - voor de behandeling van  
volwassenen met een therapieresistente  
depressieve stoornis

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum 17 juli 2020  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2019029293
Volgnummer	2020005593
Contactpersoon	mevr. J.M. van der Waal, PhD, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur	dhr. R.H. Ophuis, PhD
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Janssen-Cilag B.V.



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—12
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—13</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—17</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—19</b>



## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor esketamine (Spravato®) - in combinatie met een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een selectieve serotonine-en-noradrenalineheropnameremmer (SNRI) - voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

### 1.1 Geregistreerde indicatie

Esketamine – in combinatie met een SSRI of een SNRI – is geregistreerd voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva.<sup>1</sup> In dit rapport wordt esketamine als toevoeging op een SSRI of SNRI (ook wel augmentatietherapie genoemd) afgekort tot ESK+AD (esketamine plus antidepressivum).

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De medicamenteuze behandeling van depressie is beschreven door het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) (2019)<sup>2</sup>, het Trimbos Instituut (2013)<sup>3</sup>, Akwa GGZ (Zorgstandaard) (2019)<sup>4</sup> en het Farmacotherapeutisch Kompas. De richtlijnen stellen dat niet-medicamenteus beleid eerst besproken dient te worden met de patiënt (voorlichting, uitleg over dagstructurering en activiteitenplanning, kortdurende psychologische behandeling en psychotherapie), alvorens tot behandeling met antidepressiva over te gaan.

Op basis van effectiviteit en verdraagbaarheid is de volgende stappenvolgorde aanbevolen in de farmacotherapeutische behandeling van depressie (stappenvolgorde volgens Zorgstandaard):<sup>4</sup>

#### *Stap 1: SSRI, TCA, SNRI, mirtazapine of bupropion*

Als eerste stap worden SSRIs of tricyclische antidepressiva (TCAs) aanbevolen. De keuze is afhankelijk van de aanwezigheid van (relatieve) contra-indicaties en comorbiditeit, potentiële bijwerkingen, eerdere ervaringen, prijs, en voorkeuren van de patiënt. Daarnaast worden in de generalistische basis GGZ en de gespecialiseerde GGZ SNRIs, mirtazapine en bupropion ook als eerste stap gebruikt. In het geval van aanzienlijke bijwerkingen bij eerdere behandeling kunnen SSRIs, SNRIs, mirtazapine en bupropion enig voordeel hebben boven de TCAs. Bij opgenomen patiënten met een depressieve stoornis worden TCAs vaak als eerste keus aangegeven. SNRIs zijn bij opgenomen patiënten een goed alternatief voor een TCA.

#### *Stap 2: Switchen naar een ander antidepressivum*

Als het eerste antidepressivum (bij een adequate dosering) na 4 weken onvoldoende effect heeft, dient men als vervolgstap over te stappen naar een ander

antidepressivum. Verlenging van de behandeling is te overwegen bij enige respons op het antidepressivum tot 6 weken (maximaal 10 weken). Bij onvoldoende verbetering met een SSRI kan worden overgegaan op een ander SSRI of naar een ander antidepressivum zoals genoemd in stap 1. Bij een depressie met atypische kenmerken geldt dat na een modern antidepressivum zoals een SSRI, een klassieke mono-amine oxidase remmer (MAO-remmer), met name fenelzine, als een reële optie wordt beschouwd.

*Stap 3: Additiestrategieën (augmentatietherapie)*

Augmentatie met lithium (met name bij TCAs, maar ook werkzaam bij andere antidepressiva). Alternatieven voor lithium zijn atypische antipsychotica (AAP), mirtazapine, mianserine (bij SSRIs/SNRIs).

*Stap 4: MAO-remmer, met name tranylcypromine*

Het veilig instellen, de periodieke controle en de onderhoudsbehandeling van additiestrategieën (in stap 3) en MAO-remmers (tranylcypromine en fenelzine) (in stap 4) vereist vanwege de grotere risico's voor patiënten, de mogelijk ernstige bijwerkingen en mogelijke interacties (ook met voeding), specifieke kennis en ervaring van behandelaars die hiertoe bevoegd én bekwaam zijn.

*Stap 5: Elektroconvulsietherapie*

De stappen 4 en 5 kunnen ook omgedraaid worden.

ESK+AD is geïndiceerd voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva. Voor de vergelijkende behandeling komen daarom de augmentatietherapieën in aanmerking die in stap 3 worden ingezet: lithium, AAP, mirtazapine en mianserine.<sup>4</sup> Aangezien de toepassing van mianserine beperkt is door de potentieel gevaarlijke bijwerking agranulocytose en er veiliger alternatieven beschikbaar zijn, wordt augmentatie met mianserine uitgesloten als vergelijkende behandeling. Daarnaast is er een vergelijking gemaakt met de vierde behandelstap, dit betreft tranylcypromine. Het Zorginstituut heeft voor ESK+AD namelijk een meerwaarde geconcludeerd ten opzichte van tranylcypromine.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Voor het berekenen van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met ESK+AD zijn verschillende bronnen geraadpleegd. Er bestaat veel onzekerheid over het aantal patiënten met een depressie dat therapieresistent is volgens het criterium van de registratie van ESK+AD. Dit zijn patiënten met een matige tot ernstige depressieve episode die niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva. Daarnaast bestaat er onzekerheid over de snelheid waarmee ESK+AD zal toetreden tot de markt (marktpenetratie). Er zijn drie verschillende scenario's berekend, waarvan twee betrekking hebben op de vergelijking met lithium, een AAP, en mirtazapine als augmentatietherapie (afgekort tot respectievelijk LIT+AD, AAP+AD, en MIR+AD) (conform de indicatie), en één op de vergelijking met tranylcypromine. Er is een vergelijking gemaakt met tranylcypromine (vierde behandelstap), omdat er in het farmacotherapeutische rapport een meerwaarde is geconcludeerd voor ESK+AD ten opzichte van tranylcypromine. Er is een gelijke waarde geconcludeerd voor ESK+AD ten opzichte van LIT+AD, AAP+AD, en MIR+AD (derde behandelstap).

#### *Scenario 1*

Dit scenario is gebaseerd op epidemiologische gegevens rondom depressie, en schattingen van het percentage patiënten dat therapieresistent is.

Volgens de Zorgstandaard depressieve stoornissen krijgen jaarlijks ongeveer 135.600 volwassenen in Nederland een depressie (incidentie), en hebben ongeveer 546.500 Nederlandse volwassenen per jaar een depressieve stoornis (scenario 1).<sup>4</sup>

ESK+AD is geregistreerd voor "*patiënten met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva*".<sup>1</sup> Omdat er verschillende definities voor therapieresistent worden gehanteerd in de literatuur is het onzeker welk deel van de depressieve patiënten aan dit criterium voldoet. Volgens een door de registratiehouder geraadpleegde klinisch expert (psychiater) voldoet ongeveer 25% van de mensen met een depressie aan deze definitie. De beroepsgroep heeft aangegeven niet concreet te kunnen schatten welk deel van de patiënten met een depressie niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva (en dus therapieresistent zijn). Dit is namelijk afhankelijk van de setting waar dit wordt bepaald. In de basis GGZ zal dit percentage laag zijn, maar in de derde lijn kan dit percentage oplopen tot boven de 50%. In deze budgetimpact analyse wordt uitgegaan van 25%, waarbij impliciet is aangenomen dat dit percentage een gemiddelde is over alle behandellijnen in de GGZ.

In het eerste scenario wordt uitgegaan van 163.704 patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met esketamine in het derde jaar na opname in het basispakket (Tabel 1).



**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met een therapieresistente depressieve stoornis dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ESK+AD – scenario 1**

Jaar	Prevalent	Incident	Totaal per jaar	Waarvan therapieresistent <sup>2</sup>	Waarvan geen psychotische comorbiditeit <sup>3</sup>
1	546.500	67.800 <sup>1</sup>	614.300	153.575	147.432
2	546.500	135.600	682.100	170.525	163.704
3	546.500	135.600	682.100	170.525	163.704

<sup>1</sup> Aanneمة dat incidentete patiënten halverwege het jaar instromen (135.600/2).

<sup>2</sup> Die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva (geschat op 25%).

<sup>3</sup> Patiënten met psychotische comorbiditeit (geschat op 4%) komen niet in aanmerking voor behandeling.

### Scenario 2

In het tweede scenario is gebruik gemaakt van receptenuitgiftedata van Nederlandse apotheken om tot een schatting van het aantal patiënten te komen. Hierbij is gebruik gemaakt van een analyse (van het bedrijf IQVIA) dat de registratiehouder heeft toegevoegd aan het vergoedingsdossier. Uit deze analyse is gebleken dat er 8.541 behandelde patiënten zijn met twee of meer veranderingen in depressiebehandeling in het afgelopen jaar (in andere woorden, mensen met een derdelijns of verdere medicamenteuze behandeling). Dit aantal kan worden gezien als een proxy voor het aantal patiënten met een depressie dat therapieresistent is. Omdat deze data 70% van de Nederlandse apotheken dekt is het aantal patiënten geëxtrapoleerd tot 12.201 (100% dekking). Er van uit gaande dat patiënten met psychotische comorbiditeit (geschat op 4%) niet in aanmerking komen voor behandeling wordt het aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling geschat op 11.713 (12.201\*96%).

### Scenario 3 – vergelijking tranylcypromine

In het derde scenario is ESK+AD vergeleken met tranylcypromine (vierde behandelstap volgens met behandelalgoritme). Volgens de GIP databank waren er 1.910 tranylcypromine gebruikers in 2018. Vanaf 2014 bedraagt de jaarlijkse stijging van gebruikers gemiddeld ongeveer 3%. Uitgaande van 2020 als startjaar, komen in de eerste drie jaar na opname van ESK+AD in het verzekerde pakket respectievelijk 2.024, 2.083, en 2.146 tranylcypromine gebruikers potentieel in aanmerking voor behandeling met ESK+AD.

### Marktpenetratie

De registratiehouder verwacht dat de marktpenetratie van ESK+AD in de eerste drie jaar na opname in het basispakket respectievelijk 5%, 13%, en 23% zal bedragen in de derde behandelijn (vergelijking met LIT+AD, AAP+AD, en MIR+AD). Voor de vierde behandelijn (vergelijking met tranylcypromine) wordt de marktpenetratie inschat op respectievelijk 42%, 72%, en 95%. Deze percentages zijn gevalideerd door een door de registratiehouder benaderde klinisch expert. De beroepsgroep heeft aangegeven de verwachte marktpenetratie niet in te kunnen schatten. Er is veel onzekerheid over de marktpenetratie van ESK+AD. Omdat de marktpenetratie voor ESK+AD in de derde behandelstap (vergelijking met augmentatie) relatief laag is ingeschat rekent het Zorginstituut voor de eerste twee scenario's met een alternatieve marktpenetratie (respectievelijk 30%, 60% en 100% in de eerste drie jaar na opname in het pakket) (Tabel 2).

**Tabel 2: Overzicht berekende scenario's budgetimpact ESK+AD**

Marktpenetratie jaar 1-3	
<b>Derde behandelstap (gelijke waarde)</b>	
Scenario 1	Laag: 5%, 13%, 23%
	Hoog: 30%, 60%, 100%
Scenario 2	Laag: 5%, 13%, 23%
	Hoog: 30%, 60%, 100%
<b>Vierde behandelstap (meerwaarde)</b>	
Scenario 3	42%, 72%, 95%

<sup>1</sup> Vergelijking met LIT+AD, AAP+AD, en MIR+AD. Voor deze vergelijking is een gelijke waarde geconcludeerd.

<sup>2</sup> Vergelijking met tranylcypromine. Voor deze vergelijking is een meerwaarde geconcludeerd.

## 2.2 Substitutie

In deze budgetimpactanalyse is ESK+AD vergeleken met LIT+AD, AAP+AD, en MIR+AD (zie paragraaf 1.2) (scenario 1 en 2). Daarnaast is er een vergelijking gemaakt met tranylcypromine (scenario 3).

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

Voor zowel ESK+AD als de substitutiebehandelingen LIT+AD, AAP+AD, en MIR+AD geldt dat er sprake is van augmentatietherapie: er worden geneesmiddelen toegevoegd aan antidepressiva die reeds worden gebruikt door de patiënt. Omdat dit voor alle vergelijkende behandelingen geldt, worden de kosten van de antidepressiva niet meegenomen. Daarbij wordt impliciet aangenomen dat er geen verschillen zijn in antidepressivagebruik tussen de verschillende behandelopties. Voor alle behandelingen wordt uitgegaan van volledige therapietrouw.

### *ESK+AD*

De apotheekinkoopprijs (AIP) van een verpakking esketamine neusspray van 28mg bedraagt €185 euro. Met elke verpakking van 28mg kunnen twee sprays worden toegediend (één spray per neusgat). Het is de bedoeling dat de spray door de patiënt zelf wordt toegediend onder direct toezicht van een professionele zorgverlener.<sup>1</sup>

De doseringsaanbevelingen voor esketamine zijn flexibel en hangen af van de leeftijd van de patiënt (<65 jaar of ≥65 jaar).<sup>1</sup> Er wordt onderscheid gemaakt in de inductiefase (week 1-4) en de onderhoudsfase (vanaf week 5). De inductiefase voor patiënten <65 jaar bestaat uit een eerste dosis van 56mg, gevolgd door 56mg of 84mg tweemaal per week. De inductiefase voor patiënten ≥65 jaar bestaat uit een eerste dosis van 28mg, gevolgd door 28mg, 56mg of 84mg tweemaal per week (alle dosisveranderingen dienen te gebeuren met stappen van 28mg). Aan het eind van de inductiefase dient bewijs van therapeutisch voordeel te worden geëvalueerd om de noodzaak van voortzetting van de behandeling vast te stellen. Het wordt aanbevolen de dosis die de patiënt krijgt aan het eind van de inductiefase aan te houden in de onderhoudsfase, maar dan éénmaal per week. Doseringaanpassingen dienen gedaan te worden op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid van de voorgaande dosis. Tijdens de onderhoudsfase moet de dosering van esketamine worden afgestemd op de individuele patiënt in de laagste frequentie waarmee remissie/respons wordt behouden.

In deze budgetimpactanalyse wordt gerekend met een gemiddelde dosis van 70mg esketamine per sessie, dit is gebaseerd op de doseringen in de klinische studies TRANSFORM-2 en SUSTAIN-1.<sup>5,6</sup> In deze studies werd ongeveer 50% van de patiënten behandeld met 56mg per sessie (2 verpakkingen) en 50% met 85mg per sessie (3 verpakkingen). Dit komt neer op gemiddeld 2,5 verpakkingen per sessie. In de klinische studie stopte 30% van de patiënten na de inductiefase (week 1-4) vanwege onvoldoende behandelrespons. Van de responders (70%) werd 35% doorbehandeld op een wekelijks schema en 65% op een tweewekelijks schema. Patiënten op een wekelijks schema kregen 4 sessies in week 5-8 en vervolgens 22 sessies na week 8. Patiënten op een tweewekelijks schema kregen 4 sessies in week 5-8 en vervolgens 11 sessies na week 8. De jaarlijkse kosten per patiënt staan beschreven in Tabel 2.

**Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van ESK+AD voor de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis**

Dosering per sessie in mg (gemiddeld)	70
Verpakkingen (28mg) per sessie (gemiddeld)	2,5
AIP verpakking 28mg	€185
Kosten per sessie	€462,50
Gewogen gemiddelde aantal sessies per jaar	22
<b>Jaarlijkse kosten per patiënt</b>	<b>€10.175</b>

#### *Substitutie scenario 1 en 2*

##### LIT+AD

Voor lithium wordt uitgegaan van een dagelijkse dosering van 800mg. Eén pil van 400mg kost €0,19.<sup>7</sup> De jaarlijkse behandelkosten (365,25 dagen) per patiënt bedragen €140,74.

##### AAP+AD

Quetiapine is het enige AAP dat geregistreerd is voor de medicamenteuze behandeling van een (unipolaire) depressie. In overeenstemming met de farmaco-economische analyse wordt daarom aangenomen dat alle patiënten binnen deze behandelstrategie quetiapine gebruiken. Het is bekend dat in de klinische praktijk ook andere AAPs off-label worden toegepast voor deze indicatie. Er zijn echter geen substantiële verschillen in kosten tussen deze middelen.

Eén pil quetiapine van 50mg kost €0,06.<sup>7</sup> Bij de eerste 2 dagen van het gebruik van quetiapine bedraagt de dosering 50mg per dag, gevolgd door dagelijks 150mg op dag 3-4. Indien nodig kan de dosering daarna worden verhoogd tot 300mg. Volgens de geraadpleegde klinisch expert is dit het geval bij 4% van de patiënten. De jaarlijkse behandelkosten per patiënt bedragen daarmee gemiddeld €24,39.

##### MIR+AD

Eén pil mirtazapine van 30mg kost €0,06.<sup>7</sup> Volgens de klinisch expert wordt gemiddeld gestart met 22,5mg per dag in de eerste 3 weken, gevolgd door 30mg per dag. De jaarlijkse behandelkosten per patiënt bedragen daarmee gemiddeld €20,11.

De marktaandelen van LIT+AD, AAP+AD, en MIR+AD in de derde stap van het behandelalgoritme zijn niet gelijk. Volgens expert opinie is het marktaandeel van LIT+AD het grootst (85%), gevolgd door AAP+AD (14%) en MIR+AD (1%). Deze marktverdeling wordt aangehouden bij het berekenen van de substitutie van ESK+AD. Een overzicht van de substitutiebehandelingen en bijbehorende

marktaandelen is weergegeven in Tabel 3.

**Tabel 4: Overzicht substitutiebehandelingen**

Behandeling	Jaarlijkse kosten/patiënt	Marktaandeel <sup>A</sup>
LIT+AD	€140,74	85%
AAP+AD	€24,39	14%
MIR+AD	€20,11	1%

<sup>A</sup> Binnen de derde stap van behandelalgoritme<sup>4</sup>

#### *Substitutie scenario 3*

##### Tranylcypromine

De DDD voor tranylcypromine is vastgesteld op 10 mg per dag. In 2018 was dit gemiddeld 1.746 DDD's per patiënt, oftewel  $1.746 \times 10 \text{ mg} = 17.460 \text{ mg}$ . Dit komt neer op  $17.460 \text{ mg} / 365 =$  ongeveer 48 mg per dag. Tranylcypromine is verkrijgbaar in tabletten van 20 mg en de kosten zijn €249,85 per verpakking met 90 tabletten. De kosten per tablet komen daarmee op €2,78. Omdat patiënten gemiddeld 48mg per dag gebruiken, zijn de gemiddelde dagelijkse kosten voor behandeling met tranylcypromine  $(2 \times €2,78) + (8/20 \times €2,78) = €6,67$ . Per jaar kost de behandeling  $€6,67 \times 365 = €2.435$ .

In tegenstelling tot de derde behandelstap, waarbij geneesmiddelen toegevoegd worden aan een antidepressivum, is bij de behandeling met tranylcypromine geen sprake van augmentatietherapie. Voor de ESK+AD arm dienen de kosten voor de antidepressiva (SSRI/SNRI) daarom wel meegenomen te worden. Volgens de door de registratiehouder geraadpleegde klinisch expert worden vijf SSRI's/SNRI's het meest voorgeschreven, waarbij een gelijk marktaandeel is aangenomen (Tabel 4). De gemiddelde jaarlijkse behandelkosten bedragen €32,17 per jaar. Vanwege de vergelijkbare (lage) prijzen van de verschillende SSRI's/SNRI's hebben de precieze geneesmiddelen en individuele marktaandelen een verwaarloosbaar effect op de resultaten.

**Tabel 5: Overzicht behandeling SSRI/SNRI**

Geneesmiddel	Marktaandeel	Sterkte (mg)	Prijs/tablet	Gemiddelde dosis per patiënt per dag (mg)
Venlafaxine	20%	150	€0,11	300
Duloxetine	20%	60	€0,10	60
Citalopram	20%	40	€0,04	40
Sertraline	20%	100	€0,05	100
Escitalopram	20%	20	€0,04	20

#### *Direct gerelateerde behandelkosten*

Bij zowel ESK+AD als bij twee van de substitutiebehandelingen (LIT+AD en AAP+AD) worden kosten gemaakt die direct zijn gerelateerd aan de behandelingen.

ESK+AD dient onder direct toezicht van een zorgprofessional toegediend te worden. In de praktijk betekent dit dat esketamine onder toezicht van een (psychiatrisch) verpleegkundige wordt toegediend in een gecontroleerde setting (binnen GGZ-instellingen). Naar verwachting kan één verpleegkundige maximaal 5 patiënten binnen één behandelsessie monitoren. Per toediening komt dit neer op ongeveer €11 per patiënt. Hierbij wordt het uurtarief van een verpleegkundige als uitgangspunt genomen.<sup>8</sup>

Behandeling met LIT+AD en AAP+AD gaat gepaard met monitoringskosten. Deze

patiënten dienen routinematig gecontroleerd te worden (bloedonderzoek, labonderzoek, metingen, etc.). De jaarlijkse kosten per patiënt bedragen voor beide behandelingen ongeveer €110 (op basis van tarieven laboratoriumdiagnostiek).<sup>9</sup>

Behandeling met tranylcyromine gaat eveneens gepaard met monitoringskosten, onder andere vanwege een verhoogde kans op hypertensieve crises. De extra kosten kunnen onder andere bestaan uit bloeddrukcontroles en dieetadviezen. De (jaarlijkse) kosten hiervan zijn echter niet bekend.

In deze budgetimpactanalyse worden bovengenoemde direct gerelateerde behandelkosten niet meegerekend vanwege de minimale invloed op de totale budgetimpact. De jaarlijkse meerkosten van ESK+AD (ten opzichte van LIT+AD, AAP+AD) zullen slechts 1,5-2% hoger zijn wanneer deze kosten worden meegenomen.

#### *Off-label gebruik en indicatie uitbreidingen*

De effectiviteit van esketamine als neusspray is eveneens onderzocht als acute behandeling (4 weken) bij patiënten met een matig tot ernstige depressie die suïcidale ideatie vertonen.<sup>10</sup> Het is echter nog niet bekend of en wanneer esketamine voor deze indicatie geregistreerd zal worden. Het is mogelijk dat er off-label gebruik plaats zal vinden bij deze patiënten.

## 2.4

### **Aannames**

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er zijn geen verschillen in antidepressivagebruik tussen de behandelopties (derde behandelstap), deze kosten worden daarom niet meegenomen.
- Naar schatting voldoet 25% van de patiënten met een depressie aan de definitie van therapieresistent (patiënten die tijdens de huidige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva) (scenario 1). Daarbij is aangenomen dat deze patiënten momenteel medicamenteus worden behandeld en dat deze patiënten onder behandeling zijn van een psychiater of worden doorverwezen naar een psychiater voor behandeling met ESK+AD.
- Voor alle behandelingen in deze budgetimpactanalyse wordt uitgegaan van volledige therapietrouw.
- De verwachte marktpenetratie van ESK+AD bedraagt 5%, 13%, en 23% in de eerste drie jaar na opname in het basispakket (derde lijn), en respectievelijk 42%, 72%, en 95% in de vierde lijn. De beroepsgroep heeft aangegeven geen uitspraak te kunnen doen over de verwachte marktpenetratie, en ZIN heeft geen verdere aanknopingspunten voor een inschatting. ZIN verwacht dat deze relatief lage marktpenetratie de potentiële (opstart)beperkingen van ESK+AD in behandelcapaciteit reflecteert.
- Quetiapine is het enige gebruikte AAP voor de behandeling van depressie. In de praktijk worden ook andere AAPs gebruikt, maar deze kosten zijn vergelijkbaar.
- Vanwege de minimale impact zijn de direct gerelateerde behandelkosten niet meegenomen.
- Er is geen rekening gehouden met eventuele vervolghandelingen.

### 3 Budgetimpactanalyse

In Tabellen 6 (lage marktpenetratie) en 7 (hoge marktpenetratie) staan overzichten van de budgetimpact wanneer ESK+AD aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva (vergelijking met LIT+AD, AAP+AD, en MIR+AD) voor scenario 1. In Tabel 8 en 9 is de budgetimpact berekend voor scenario 2 (lage en hoge marktpenetratie). Een overzicht van de berekende scenario's is weergegeven in Tabel 2 van paragraaf 2.1.

**Tabel 6: Raming van de totale kosten van ESK+AD voor de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis – scenario 1 lage marktpenetratie**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Patiënten	147.432	163.704	163.704
Marktpenetratie	5%	13%	23%
Behandeling ESK+AD	7.372	21.282	37.652
<i>Substitutie</i>			
LIT+AD (85%)	6.266	18.090	32.004
AAP+AD (14%)	1.032	2.979	5.271
MIR+AD (1%)	74	213	377
<b>Kosten</b>			
<b>ESK+AD totaal</b>	<b>€75.010.100</b>	<b>€216.544.350</b>	<b>€383.109.100</b>
<i>Substitutie</i>			
LIT+AD	€881.877	€2.545.987	€4.504.243
AAP+AD	€25.170	€72.658	€128.560
MIR+AD	€1.488	€4.283	€7.581
<b>Substitutie totaal</b>	<b>€908.535</b>	<b>€2.622.928</b>	<b>€4.640.384</b>
<b>Meerkosten ESK+AD</b>	<b>€74.101.565</b>	<b>€213.921.422</b>	<b>€378.468.716</b>

**Tabel 7: Raming van de totale kosten van ESK+AD voor de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis – scenario 1 hoge marktpenetratie**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Patiënten	147.432	163.704	163.704
Marktpenetratie	30%	60%	100%
Behandeling ESK+AD	44.230	98.222	163.704
<i>Substitutie</i>			
LIT+AD (85%)	37.596	83.489	139.148
AAP+AD (14%)	6.192	13.751	22.919
MIR+AD (1%)	442	982	1.637
<b>Kosten</b>			
<b>ESK+AD totaal</b>	<b>€450.040.250</b>	<b>€999.408.850</b>	<b>€1.665.688.200</b>
<i>Substitutie</i>			
LIT+AD	€5.291.261	€11.750.242	€19.583.690
AAP+AD	€151.023	€335.387	€558.994
MIR+AD	€8.889	€19.748	€32.920
<b>Substitutie totaal</b>	<b>€5.451.173</b>	<b>€12.105.377</b>	<b>€20.175.604</b>
<b>Meerkosten ESK+AD</b>	<b>€444.589.077</b>	<b>€987.303.473</b>	<b>€1.645.512.596</b>

**Tabel 8: Raming van de totale kosten van ESK+AD voor de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis – scenario 2 lage marktpenetratie**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Patiënten	11.713	11.713	11.713
Marktpenetratie	5%	13%	23%
Behandeling ESK+AD	586	1.523	2.694
<i>Substitutie</i>			
LIT+AD (85%)	489	1.295	2.290
AAP+AD (14%)	82	213	377
MIR+AD (1%)	6	15	27
<b>Kosten</b>			
<b>ESK+AD totaal</b>	<b>€5.962.550</b>	<b>€15.496.525</b>	<b>€27.411.450</b>
<i>Substitutie</i>			
LIT+AD	€70.089	€182.258	€322.295
AAP+AD	€2.000	€5.195	€9.195
MIR+AD	€121	€302	€543
<b>Substitutie totaal</b>	<b>€72.209</b>	<b>€187.755</b>	<b>€332.033</b>
<b>Meerkosten ESK+AD</b>	<b>€5.890.341</b>	<b>€15.308.770</b>	<b>€27.079.417</b>

**Tabel 9: Raming van de totale kosten van ESK+AD voor de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis – scenario 2 hoge marktpenetratie**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Patiënten	11.713	11.713	11.713
Marktpenetratie	30%	60%	100%
Behandeling ESK+AD	3.514	7.028	11.713
<i>Substitutie</i>			
LIT+AD (85%)	2.987	5.974	9.956
AAP+AD (14%)	492	984	1.640
MIR+AD (1%)	35	70	117
<b>Kosten</b>			
<b>ESK+AD totaal</b>	<b>€35.754.950</b>	<b>€71.509.900</b>	<b>€119.179.775</b>
<i>Substitutie</i>			
LIT+AD	€420.390	€840.781	€1.401.207
AAP+AD	€12.000	€24.000	€40.000
MIR+AD	€704	€1.408	€2.353
<b>Substitutie totaal</b>	<b>€433.094</b>	<b>€866.188</b>	<b>€1.443.560</b>
<b>Meerkosten ESK+AD</b>	<b>€35.321.856</b>	<b>€70.643.712</b>	<b>€117.736.215</b>

In Tabel 10 staat een overzicht van de budgetimpact wanneer ESK+AD wordt ingezet in de vierde behandelstap van het behandelalgoritme, waarbij wordt vergeleken met tranylcypromine (scenario 3).

**Tabel 10: Raming van de totale kosten van ESK+AD voor de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis (vergelijking met tranylcypromine) – scenario 3**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Patiënten	2.024	2.083	2.146
Marktpenetratie	42%	72%	95%
Behandeling ESK+AD	850	1.500	2.039
<i>Substitutie</i>			
Tranylcypromine	850	1.500	2.039
<b>Kosten</b>			
<b>ESK+AD totaal<sup>1</sup></b>	<b>€8.676.095</b>	<b>€15.310.755</b>	<b>€20.812.420</b>
<b>Substitutie totaal</b>	<b>€2.069.750</b>	<b>€3.652.500</b>	<b>€4.964.965</b>

<b>Meerkosten ESK+AD</b>	<b>€6.606.345</b>	<b>€11.658.255</b>	<b>€15.847.455</b>
--------------------------	-------------------	--------------------	--------------------

<sup>1</sup> Kosten van SSRI's/SNRI's meegenomen (€32,17 per patient per jaar).

In bovenstaande berekeningen zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.





## 4 Conclusie

Vanwege de grote onzekerheid over het aantal patiënten met een depressie dat therapieresistent is volgens het criterium van de registratie van ESK+AD en de verwachte marktpenetratie zijn er verschillende scenario's berekend. De grote verschillen tussen deze scenario's reflecteren deze onzekerheid. In scenario 1 en 2 is vergeleken met LIT+AD, AAP+AD, en MIR+AD, en in scenario 3 met tranylcypromine.

### **Derde behandelstap: vergelijking met LIT+AD, AAP+AD, en MIR+AD (gelijke waarde)**

Volgens het eerste scenario zal de toepassing van ESK+AD bij de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op minimaal €378,5 miljoen (bij een lage marktpenetratie) en maximaal €1,7 miljard (bij een hoge marktpenetratie) in het derde jaar na opname in het basispakket. Naar schatting komen in dat jaar minimaal 37.652 patiënten en maximaal 163.704 patiënten in aanmerking voor behandeling met ESK+AD.

Volgens het tweede scenario zal de toepassing van ESK+AD bij de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op minimaal €27,1 miljoen (bij een lage marktpenetratie) en maximaal €117,7 miljoen (bij een hoge marktpenetratie) in het derde jaar na opname in het basispakket. Naar schatting komen in dat jaar minimaal 2.694 patiënten en maximaal 11.713 patiënten in aanmerking voor behandeling met ESK+AD.

### **Vierde behandelstap: vergelijking met tranylcypromine (meerwaarde)**

Indien ESK+AD in een volgende (vierde) behandelstap wordt ingezet, waarbij wordt vergeleken met tranylcypromine, worden de meerkosten van ESK+AD geraamd op €15,8 miljoen na opname in het pakket (scenario 3). Het is mogelijk dat dit scenario een onderschatting betreft. Vanwege de bijwerkingen van tranylcypromine is het plausibel dat er minder gebruikers zijn dan er in aanmerking zouden komen. Dit zou betekenen dat bij vergoeding van ESK+AD het aantal patiënten in deze stap mogelijk toeneemt.

De snelheid waarmee ESK+AD zal toetreden tot de markt is op dit moment onzeker. Zoals de berekeningen laten zien heeft de marktpenetratie een grote invloed op de budgetimpact.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 juni 2020.*



## 5 Referenties

1. EMA. Summary of Product Characteristics Spravato®. 2019. Via: [https://www.janssen.com/netherlands/sites/www\\_janssen\\_com\\_netherlands/files/spravato\\_spc.pdf](https://www.janssen.com/netherlands/sites/www_janssen_com_netherlands/files/spravato_spc.pdf)
2. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard depressie. 2019. Via: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-depressie-tweede-herziening#idp271744>
3. Trimbos instituut. Multidisciplinaire richtlijn depressie. 2013. Via: <https://www.ggzrichtlijnen.nl/depressie>
4. GGZ Standaarden. Zorgstandaard Depressieve stoornissen. 2019. Via: <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/depressieve-stoornissen/samenvatting-en-tools/samenvattingskaart>
5. Popova, V., Daly, E.J., & Trivedi, M. et al. 2019. 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*. 1; 176(6):428-438.
6. Daly, E.J., Trivedi, M., & Janik, A. et al. 2019. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, Jun 5
7. Zorginstituut Nederland. Medicijnkosten. Via: <https://www.medicijnkosten.nl/>
8. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/publicatie/2016/02/29/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg>
9. Kenniscentrum Bipolaire Stoornissen. Richtlijn Lithium. Via: <https://www.kenniscentrumbipolairestoornissen.nl/bipolaire-stoornis/richtlijnen/richtlijn-lithium/>
10. Canuso, C.M., Singh, J.B., & Fedgchin, M. et al. 2018. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. Jul 1; 175(7):620-630



Kosteneffectiviteitssignaal van esketamine  
(Spravato®) - in combinatie met een SSRI of  
een SNRI - bij de behandeling van  
volwassenen met een therapieresistente  
depressieve stoornis

onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 7 augustus 2020  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2019029
Volgnummer	2020005596
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	dhr. R.H. Ophuis, PhD
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	Janssen-Cilag B.V.



## Inhoud

### Colofon—1

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Achtergrond—5
1.1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.1.2	Plaatsbepaling—5
1.2	Conclusies met betrekking tot de therapeutische waarde—6
1.3	Farmaco-economische analyse van de vergelijking met tranylcypromine—7
1.3.1	Kosteneffectiviteitssignaal—7
1.4	Onderzoeksvraag—7
<b>2</b>	<b>Kosteneffectiviteitssignaal—9</b>
2.1	Aannames—9
2.2	Aanpak—9
2.2.1	Berekeningen—9
2.2.1.1	Referentiewaarde—9
2.2.1.2	Bijwerkingen en kwaliteit van leven—10
2.2.1.3	Kosten behandeling—12
2.3	Scenario's—13
<b>3</b>	<b>Resultaten—15</b>
<b>4</b>	<b>Discussie en conclusie—17</b>
<b>5</b>	<b>Literatuur—19</b>





## 1 Inleiding

Op verzoek van de minister voor Medische Zorg en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. In dit rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van esketamine neusspray (Spravato®) voor de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis.

### 1.1 Achtergrond

In januari 2020 heeft het Zorginstituut een definitief vergoedingsdossier ontvangen voor esketamine neusspray (Spravato®) voor de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis. Vanwege de plaatsing in de sluis door de minister werd de registratiehouder verzocht een budgetimpactanalyse en farmaco-economisch dossier in te dienen.

#### 1.1.1 *Geregistreerde indicatie*

Esketamine – in combinatie met een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmer (SNRI) – is geregistreerd voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva.<sup>1</sup> In dit rapport wordt esketamine als toevoeging op een SSRI/SNRI (augmentatietherapie) afgekort tot ESK+AD (esketamine plus antidepressivum). Vergoeding werd aangevraagd conform de geregistreerde indicatie.

#### 1.1.2 *Plaatsbepaling*

De medicamenteuze behandeling van depressie is beschreven door het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) (2019)<sup>2</sup>, het Trimbos Instituut (2013)<sup>3</sup>, Akwa GGZ (Zorgstandaard) (2019)<sup>4</sup> en het Farmacotherapeutisch Kompas. De richtlijnen stellen dat niet-medicamenteus beleid eerst besproken dient te worden met de patiënt (voorlichting, uitleg over dagstructurering en activiteitenplanning, kortdurende psychologische behandeling en psychotherapie), alvorens tot behandeling met antidepressiva over te gaan.

Op basis van effectiviteit en verdraagbaarheid is de volgende stappenvolgorde aanbevolen in de farmacotherapeutische behandeling van depressie (stappenvolgorde volgens Zorgstandaard):<sup>4</sup>

##### *Stap 1: SSRI, TCA, SNRI, mirtazapine of bupropion*

Als eerste stap worden SSRIs of tricyclische antidepressiva (TCAs) aanbevolen. De keuze is afhankelijk van de aanwezigheid van (relatieve) contra-indicaties en comorbiditeit, potentiële bijwerkingen, eerdere ervaringen, prijs, en voorkeuren van de patiënt. Daarnaast worden in de generalistische basis GGZ en de gespecialiseerde GGZ SNRIs, mirtazapine en bupropion ook als eerste stap gebruikt. In het geval van aanzienlijke bijwerkingen bij eerdere behandeling kunnen SSRIs, SNRIs, mirtazapine en bupropion enig voordeel hebben boven de TCAs. Bij opgenomen patiënten met een depressieve stoornis worden TCAs vaak als eerste keus aangegeven. SNRIs zijn bij opgenomen patiënten een goed alternatief voor een TCA.

##### *Stap 2: Switchen naar een ander antidepressivum*

Als het eerste antidepressivum (bij een adequate dosering) na 4 weken onvoldoende

effect heeft, dient men als vervolgstap over te stappen naar een ander antidepressivum. Verlenging van de behandeling is te overwegen bij enige respons op het antidepressivum tot 6 weken (maximaal 10 weken). Bij onvoldoende verbetering met een SSRI kan worden overgegaan op een ander SSRI of naar een ander antidepressivum zoals genoemd in stap 1. Bij een depressie met atypische kenmerken geldt dat na een modern antidepressivum zoals een SSRI, een klassieke mono-amine oxidase remmer (MAO-remmer), met name fenelzine, als een reële optie wordt beschouwd.

*Stap 3: Additiestrategieën (augmentatietherapie)*

Augmentatie met lithium (met name bij TCAs, maar ook werkzaam bij andere antidepressiva). Alternatieven voor lithium zijn atypische antipsychotica (AAP), mirtazapine, mianserine (bij SSRIs/SNRIs).

*Stap 4: MAO-remmer, met name tranylcypromine*

Het veilig instellen, de periodieke controle en de onderhoudsbehandeling van additiestrategieën (in stap 3) en MAO-remmers (tranylcypromine en fenelzine) (in stap 4) vereist vanwege de grotere risico's voor patiënten, de mogelijk ernstige bijwerkingen en mogelijke interacties (ook met voeding), specifieke kennis en ervaring van behandelaars die hiertoe bevoegd én bekwaam zijn.

*Stap 5: Elektroconvulsietherapie*

De stappen 4 en 5 kunnen ook omgedraaid worden.

ESK+AD is geregistreerd voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva. Conform de geregistreerde indicatie kan ESK+AD worden ingezet in de derde behandelstap, en kunnen lithium, een atypisch antipsychoticum, mirtazapine en mianserine als augmentatietherapie als vergelijkende behandeling worden beschouwd.<sup>4</sup>

In het initieel ingediende farmaco-economisch dossier heeft de registratiehouder een vergelijking gemaakt tussen ESK+AD en lithium, een atypisch antipsychoticum, en mirtazapine als augmentatietherapie (afgekort tot respectievelijk LIT+AD, AAP+AD, en MIR+AD). Aangezien de toepassing van mianserine beperkt is door de potentieel gevaarlijke bijwerking agranulocytose en er veiliger alternatieven beschikbaar zijn, wordt augmentatie met mianserine uitgesloten als vergelijkende behandeling.

## 1.2

### **Conclusies met betrekking tot de therapeutische waarde**

De conclusie met betrekking tot de therapeutische waarde van ESK+AD luidt dat er voor ESK+AD een gelijke waarde is vastgesteld ten opzichte van LIT+AD, AAP+AD, en MIR+AD. Conform de beoordelingsprocedure van de specialistische geneesmiddelen betekent dit dat een farmaco-economische analyse niet aan de orde is. In het farmacotherapeutisch rapport is echter wel een meerwaarde geconcludeerd ten opzichte van tranylcypromine (vierde behandelstap). Deze plaatsbepaling sluit aan bij de visie van de beroepsgroep. In het farmacotherapeutisch rapport staan verdere details met betrekking tot de therapeutische waarde beschreven. De meerwaarde is voornamelijk gebaseerd op de minder ongunstige effecten van ESK+AD ten opzichte van tranylcypromine. Voor deze vergelijking is de verwachte budgetimpact hoger dan €10 miljoen in de eerste drie jaar na opname in het pakket (zie budgetimpactanalyse rapport). Voor de vierde behandelstap, waarin wordt vergeleken met tranylcypromine, is een farmaco-economische analyse dus wel aan de orde.

### 1.3

#### **Farmaco-economische analyse van de vergelijking met tranylcypromine**

Omdat de registratiehouder alleen een meerwaarde van ESK+AD ten opzichte van LIT+AD, AAP+AD, en MIR+AD heeft geclaimd (en niet ten opzichte van tranylcypromine) vormt de vergelijking met tranylcypromine géén onderdeel van het door de registratiehouder ingediende vergoedingsdossier.

Met advisering door de WAR is vastgesteld dat in deze uitzonderlijke situatie een reguliere kosteneffectiviteitsanalyse niet haalbaar is. De redenen hiervoor zijn:

- In de registratiestudie(s) is de effectiviteit van ESK+AD ten opzichte van een controle arm onderzocht bij volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva. Deze plaatsbepaling (conform de geregistreerde indicatie) sluit niet aan bij de plaats waarvoor er een meerwaarde is geconcludeerd, waardoor de studieresultaten niet representatief zijn voor de beoogde plaats in de vierde lijn.
- Er zijn zeer beperkte gepubliceerde data van tranylcypromine aangezien dit geneesmiddel in Nederland geregistreerd is op basis van *well-established use*.
- In het initiële vergoedingsdossier, waarin een systematisch literatuuronderzoek en een netwerk meta-analyse (NMA) zijn uitgevoerd, zijn geen studies met tranylcypromine zijn geïdentificeerd die opgenomen konden worden in de NMA. Het is daardoor methodologisch gezien niet mogelijk om een indirecte vergelijking van de effectiviteit te maken.
- Een matching-adjusted indirect comparison (MAIC) is niet mogelijk, aangezien de patiënten uit de registratiestudie van ESK+AD en de patiënten uit de tranylcypromine studies te veel verschillen op baseline depressiescore en/of andere baselinekarakteristieken.

#### 1.3.1

##### *Kosteneffectiviteitssignaal*

Omdat een reguliere kosteneffectiviteitsanalyse niet mogelijk wordt geacht is er een kosteneffectiviteitssignaal opgesteld door het Zorginstituut. Hiermee wordt met beperkte gegevens een voorzichtige inschatting gemaakt van de verwachte kosteneffectiviteit van het geneesmiddel, met inachtneming van verschillende aannames. Voor dit dossier houdt dit bijvoorbeeld in dat, bij gebrek aan gegevens, de effectiviteit van ESK+AD gelijk wordt gesteld aan die van tranylcypromine en dat eventuele verschillen in kosten en kwaliteit van leven alleen worden verondersteld gerelateerd te zijn aan de (behandeling van) bijwerkingen. De methodes worden verder toegelicht in Hoofdstuk 2.

### 1.4

#### **Onderzoeksvraag**

Dit kosteneffectiviteitssignaal is opgesteld om antwoord te geven op de vraag of het waarschijnlijk is dat de toepassing van ESK+AD kosteneffectief is ten opzichte van tranylcypromine, waarbij wordt aangenomen dat eventuele verschillen in kosten en kwaliteit van leven alleen gerelateerd zijn aan de (behandeling van) de bijwerkingen van de behandelingen.



## 2 Kosteneffectiviteitssignaal

### 2.1 Aannames

#### *Gelijke effectiviteit*

De conclusie van het farmacotherapeutisch dossier luidt dat ESK+AD een meerwaarde heeft ten opzichte van tranylcypromine op basis van minder ongunstige effecten. Op basis van de beschikbare data kon geen uitspraak gedaan worden over de relatieve effectiviteit (zie het farmacotherapeutisch dossier voor verdere details).

Het Zorginstituut realiseert zich dat de effectiviteit van ESK+AD ten opzichte van tranylcypromine normaliter het uitgangspunt van de farmaco-economische beoordeling vormt, en dat de relatieve effectiviteit de drijfveer is voor de kosteneffectiviteit. Omdat de relatieve effectiviteit van ESK+AD ten opzichte van tranylcypromine echter niet kon worden bepaald, wordt in deze analyse aangenomen dat er géén verschil is in effectiviteit.

#### *Verskil in bijwerkingen*

Aangezien de meerwaarde van ESK+AD ten opzichte van tranylcypromine gebaseerd is op minder ongunstige effecten (een minder ernstig bijwerkingenprofiel) wordt in deze analyse aangenomen dat mogelijke verschillen in kwaliteit van leven tussen ESK+AD en tranylcypromine alleen gerelateerd kunnen zijn aan de bijwerkingen. Bijwerkingen (en de behandeling daarvan) kunnen gepaard gaan met disutiliteiten die resulteren in een lagere kwaliteit van leven. Dit kan mogelijk leiden tot een verschil in quality-adjusted life years (QALYs).

#### *Verskil in kosten*

Bijwerkingen kunnen gepaard gaan met additionele behandeling en/of monitoring. Dit kan resulteren in extra kosten. Indien van toepassing en indien bekend worden deze kosten meegerekend.

### 2.2 Aanpak

Een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) wordt berekend door het verschil in kosten tussen de behandelingen te delen door het verschil in effecten.

In dit dossier is het verschil in effectiviteit tussen ESK+AD en tranylcypromine niet bepaald. Het verschil in kosten per patiënt kan wel worden berekend (geneesmiddelenkosten en mogelijke kosten ten gevolge van bijwerkingen). Uitgaande van de geldende referentiewaarde als uiterst acceptabele ICER kan vervolgens worden teruggerekend hoeveel QALY winst een patiënt gemiddeld zou moeten krijgen om onder de referentiewaarde te blijven. Bij een hogere QALY winst (als gevolg van het verschil in bijwerkingen) is het waarschijnlijk dat ESK+AD kosteneffectief is ten opzichte van tranylcypromine, en bij een lagere QALY winst niet.

#### 2.2.1 Berekeningen

##### 2.2.1.1 Referentiewaarde

Voor deze analyse is aangenomen dat een referentiewaarde van €50.000 per QALY van toepassing is voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis (een ziektelast tussen de 0,41-0,7). Deze referentiewaarde is gebaseerd op het ingediende farmaco-economische model van de registratiehouder (Tabel 1).

**Tabel 1: Berekening ziekte last**

Resterende QALYs met standaard behandeling	17
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	31,82
Absoluut QALY verlies (fair innings)	14,82
<b>Proportional shortfall</b>	<b>0,47</b>

In dit kosteneffectiviteitssignaal wordt de onzekerheid rondom de parameters niet meegenomen in een probabilistische sensitiviteitsanalyse. Wanneer de ICER bij een bepaalde gemiddelde QALY winst uitkomt op €50.000 per QALY is de kans dat ESK+AD niet kosteneffectief is 50%. Om meer zekerheid te krijgen is in scenario's de referentiewaarde naar beneden bijgesteld (€45.000 en €40.000 per QALY).

2.2.1.2

Bijwerkingen en kwaliteit van leven

Voor beide behandelingen zijn de volgende aspecten in kaart gebracht:

- Prevalentie van bijwerkingen

De prevalentieschattingen van beide behandelarmen komen uit verschillende studies.<sup>5,6</sup> Het verschil in prevalentie van bijwerkingen is daarmee gebaseerd op een naïeve indirecte vergelijking en is derhalve onzeker.

- Disutiliteiten van de bijwerkingen
- Duur van de bijwerkingen

In Tabel 2 en 3 worden bovengenoemde aspecten samengevat voor respectievelijk ESK+AD en tranylcypromine. Bij het verzamelen van deze gegevens is gebruik gemaakt van het ingediende vergoedingsdossier van ESK+AD en van wetenschappelijke literatuur.

**Tabel 2: Bijwerkingen ESK+AD**

Scenario	Prevalentie <sup>A</sup>	Disutiliteit	Bron	Duur (jaar) <sup>B</sup>	Disutiliteit totaal
Anxiety	10,4%	-0,129	Sullivan et al. <sup>7</sup>	0,06	-0,0008
Blood pressure increased	9,6%	0	Aanname	0,06	0
Delusional perception	5,2%	0	Aanname	0,06	0
Derealisation	7,8%	0	Aanname	0,06	0
Diarrhoea	8,7%	-0,044	Sullivan et al. <sup>7</sup>	0,06	-0,00023
Dissociation	12,2%	0	Aanname	0,06	0
Dizziness	20,9%	-0,01	Matza et al. <sup>8</sup>	0,06	-0,00013
Dizziness postural	7,0%	0	Aanname	0,06	0
Dry mouth	7,8%	-0,011	Matza et al. <sup>8</sup>	0,06	-5,1E-05
Dysgeusia	24,3%	0	Aanname	0,06	0
Fatigue	4,3%	-0,06	Matza et al. <sup>8</sup>	0,06	-0,00015
Feeling abnormal	8,7%	0	Aanname	0,06	0
Feeling drunk	7,0%	-0,098	Matza et al. <sup>8</sup> (brain fog)	0,06	-0,00041
Headache	18,3%	-0,14	Xu et al. <sup>9</sup>	0,06	-0,00154
Hypoaesthesia	7,0%	0	Aanname	0,06	0
Hypoaesthesia oral	7,8%	0	Aanname	0,06	0
Illusion	5,2%	0	Aanname	0,06	0
Insomnia	9,6%	-0,047	Matza et al. <sup>8</sup>	0,06	-0,00027

Nasal discomfort	7,0%	0	Aanname	0,06	0
Nausea	26,1%	-0,065	Revicki et al. <sup>10</sup>	0,06	-0,00102
Paraesthesia	11,3%	-0,012	Matza et al. <sup>8</sup>	0,06	-8,1E-05
Paraesthesia oral	7,8%	0	Aanname	0,06	0
Somnolence	13,0%	-0,031	Matza et al. <sup>8</sup>	0,06	-0,00024
Throat irritation	7,8%	0	Aanname	0,06	0
Vertigo	26,1%	-0,01	Matza et al. <sup>8</sup> (dizziness)	0,06	-0,00016
Vision blurred	12,2%	-0,05	Sullivan et al. <sup>11</sup>	0,06	-0,00037
Vomiting	9,6%	-0,065	Revicki et al. <sup>10</sup> (nausea)	0,06	-0,00037
<b>Totaal</b>					<b>-0,00582</b>

A Prevalentie gebaseerd op klinische studies van ESK+AD.<sup>5</sup>

B De registratiehouder neemt in het farmaco-economisch dossier aan dat de bijwerkingen 1 dag duren, omdat bijna alle bijwerkingen alleen tijdens de toediening en observatie van esketamine zijn opgetreden. Uitgaande van gemiddeld 22 toedieningen per jaar, komt dit neer op 22 dagen (0,06 jaar).

**Tabel 3: Bijwerkingen tranylcypromine**

Bijwerking	Prevalentie <sup>A</sup>	Disutiliteit	Bron	Duur (jaar) <sup>B</sup>	Disutiliteit totaal
Constipaton	16,2%	-0,03	Matza et al. <sup>8</sup>	0,5	-0,00243
Blurred vision	11,3%	-0,05	Sullivan et al. <sup>11</sup>	0,5	-0,00283
Tremor	38,0%	0	Aanname	0,5	0
Insomnia	54,2%	-0,047	Matza et al. <sup>8</sup>	0,5	-0,01274
Dry mouth	60,1%	-0,011	Matza et al. <sup>8</sup>	0,5	-0,00331
Dizziness	43,3%	-0,01	Matza et al. <sup>8</sup>	0,5	-0,00217
Sedation	38,2%	-0,098	Matza et al. <sup>8</sup> (brain fog)	0,5	-0,01872
Confusion	3,7%	0	Aanname	0,5	0
Headache	23,6%	-0,14	Xu et al. <sup>9</sup>	0,5	-0,01652
Palpitations	17,8%	0	Aanname	0,5	0
Overexitement	17,4%	-0,129	Sullivan et al. <sup>7</sup> (euphoria)	0,5	-0,01122
Paresthesa	12,0%	-0,012	Matza et al. <sup>8</sup>	0,5	-0,00072
Nausea	8,6%	-0,065	Revicki et al. <sup>10</sup>	0,5	-0,0028
Gastro-intestinal upset	13,4%	0	Aanname	0,5	0
Increased appetite	25,0%	0	Aanname	0,5	0
Loss of appetite	21,6%	0	Aanname	0,5	0
Muscle tension	13,5%	-0,035	Matza et al. <sup>8</sup> (muscle weakness)	0,5	-0,00236
Tinnitus	6,2%	0	Aanname	0,5	0
Urine hesitance	3,8%	0	Aanname	0,5	0



Chestpain	1,9%	0	Aanname	0,5	0
Hypomania	10,7%	0	Aanname	0,5	0
Hypertensive crisis	1,2%	-0,5	Richman et al. <sup>12</sup>	0,5	-0,003
<b>Totaal</b>					<b>-0,0788</b>

A Prevalentie gebaseerd op Ulrich et al.<sup>6</sup>

B Het is onduidelijk hoe lang de bijwerkingen van tranylcypromine optreden. Om deze reden is aangenomen dat deze bijwerkingen gedurende de hele behandelduur optreden.

Op basis van bovenstaande gegevens over de bijwerkingen blijkt dat, bij een gelijke effectiviteit, behandeling met ESK+AD resulteert in een disutiliteit door bijwerkingen van -0,00582 per jaar, en tranylcypromine -0,0788 per jaar, en dus een QALY winst van 0,0730 per jaar. Daarbij is aangenomen dat de gerapporteerde bijwerkingen van tranylcypromine een half jaar aanhouden. Het is aangenomen dat de bijwerkingen van ESK+AD alleen optreden tijdens de dag van toediening. Bij deze berekeningen zijn de disutiliteiten van de verschillende bijwerkingen bij elkaar opgeteld (additief). Aangezien er geen beschikbare gegevens zijn over de duur van de specifieke bijwerkingen van tranylcypromine is aangenomen dat de gerapporteerde bijwerkingen continu gelden. Dit resulteert mogelijk in een overschatting van de disutiliteit.

In de base-case is aangenomen dat de bijwerkingen van tranylcypromine een half jaar duren. De duur van een half jaar komt overeen met de inschatting die de registratiehouder van Spravato® heeft gedaan op basis van expert opinie. De duur van de bijwerkingen is echter onzeker. In een scenario-analyse is daarom aangenomen dat de bijwerkingen van tranylcypromine, wat dagelijks wordt geslikt, blijvend zijn gedurende de behandeling. Aangezien er wordt gerekend met jaarlijkse kosten is de duur van de bijwerkingen ingesteld op één jaar.

### 2.2.1.3 Kosten behandeling

In de budgetimpactanalyse is berekend dat behandeling met ESK+AD jaarlijks €10.207 kost per patiënt, en tranylcypromine €2.435 per patiënt. Verdere details over de kostenberekeningen zijn te vinden in het budgetimpactanalyse rapport. De jaarlijkse meerkosten van de behandeling zijn dus €7.772 per patiënt. Hierbij zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, en geen kosten uit het bredere zorgperspectief en maatschappelijk perspectief. Dit jaarlijkse kostenverschil is als uitgangspunt genomen.

#### *Kosten bijwerkingen*

De bijwerkingen van ESK+AD zijn relatief mild en vereisen over het algemeen geen aanvullende behandeling en/of monitoring. Volgens de registratiehouder treden de bijwerkingen enkel op vlak na toediening. Het is daarom aangenomen dat ESK+AD niet gepaard gaat met extra kosten die geassocieerd zijn met de bijwerkingen.

Het behandelen van een (ernstige) hypertensieve crisis ten gevolge van behandeling met tranylcypromine kan in enkele gevallen gepaard gaan met een ziekenhuisopname, maar aangezien deze bijwerking maar bij ongeveer 1% van de patiënten voorkomt bij behandeling met tranylcypromine wordt de impact hiervan op de totale kosten minimaal geacht.

In het base-case scenario is verondersteld dat er geen verschil is in kosten die gerelateerd zijn aan de (behandeling van) bijwerkingen tussen de behandelarmen.

Behandeling met tranylcypromine gaat gepaard met strenge dieetbeperkingen in

verband met een verhoogde kans op hypertensie en hypertensieve crises. Voedingsmiddelen met een hoog tyramine gehalte moeten vermeden worden. Sinds 2020 worden dieetadviezen voor 3 uur vergoed. In dit scenario is aangenomen dat patiënten die tranylcypromine gebruiken 3 uur dieetadviezen krijgen, waarbij gerekend is met een gemiddeld tarief van €75 per uur (totaal €225 per patiënt). Daarbij dient opgemerkt te worden dat deze adviezen in de praktijk mogelijk alleen in het begin van de behandeling gegeven zullen worden (in het eerste jaar). In dat geval is de impact op de totale kosten waarschijnlijk zeer minimaal. Bij gebrek aan gegevens is bovendien aangenomen dat deze adviezen geen effect hebben op de (dis)utiliteit.

Er zijn twee scenario's berekend waarbij de kosten van dieetadviezen worden meegenomen in de tranylcypromine arm. In het ene scenario is aangenomen dat de bijwerkingen van tranylcypromine blijvend zijn, en in de andere een half jaar.

### 2.3

#### Scenario's

Zoals eerder aangegeven zijn in dit kosteneffectiviteitssignaal verschillende scenario's berekend om de invloed van verschillende onzekerheden op de resultaten mee te nemen, zie Tabel 4 voor een overzicht.

Voor alle scenarioanalyses zijn thresholdanalyses uitgevoerd, waarbij is gekeken hoeveel de jaarlijkse kosten per patiënt van ESK+AD zouden moeten dalen om kosteneffectief te zijn of in hoeveel extra QALY winst behandeling met ESK+AD zou moeten resulteren om kosteneffectief te zijn (indien de berekening laat zien dat ESK+AD niet kosteneffectief is).

**Tabel 4: berekende scenario's**

Scenario	Duur bijwerkingen tranylcypromine	Kosten bijwerkingen/monitoring tranylcypromine	Referentiewaarde/QALY
1.1	6 maanden	Geen	€50.000
1.2			€45.000
1.3			€40.000
2.1	12 maanden	Geen	€50.000
2.2			€45.000
2.3			€40.000
3.1	12 maanden	Dieetadvies	€50.000
3.2			€45.000
3.3			€40.000
4.1	6 maanden	Dieetadvies	€50.000
4.2			€45.000
4.3			€40.000

Grijs: base-case analyse



### 3 Resultaten

In onderstaande Tabel 5 staan de resultaten beschreven van de berekende scenario's zoals beschreven in Tabel 4. Uitgaande van een referentiewaarde van €50.000 per QALY en jaarlijkse meerkosten van €7.772 voor ESK+AD ten opzichte van tranylcypromine is geschat dat behandeling met ESK+AD jaarlijks minstens in een QALY winst van 0,1554 per patiënt moet resulteren om kosteneffectief te zijn. Bij een QALY winst van 0,1554 is de maximale grens van €50.000 per QALY bereikt en is ESK+AD nog net kosteneffectief.

De base-case analyse en de meerderheid van de berekende scenario's laten zien dat de geschatte QALY winst ten gevolge van de minder ernstige bijwerkingen van ESK+AD niet voldoende is om kosteneffectief te zijn ten opzichte van tranylcypromine. Wanneer de bijwerkingen van tranylcypromine blijvend zijn gedurende het jaar, ligt de QALY winst wel dicht tegen de grens (bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY). Bij lagere referentiewaardes is het niet waarschijnlijk dat ESK+AD kosteneffectief is. Afhankelijk van de referentiewaarde zullen de jaarlijkse kosten van ESK+AD per patiënt minstens €4.100-€4.900 moeten dalen voordat ESK+AD kosteneffectief kan worden, met inachtneming van de aannames die zijn gedaan. Bij een langere duur van de bijwerkingen van tranylcypromine (12 maanden) zullen de jaarlijkse kosten van ESK+AD per patiënt minstens €180-€1.700 moeten dalen voordat ESK+AD kosteneffectief kan worden.

Tabel 5: Resultaten scenario's kosteneffectiviteit ESK+AD versus tranylcypromine

Scenario	Vershil kosten / jaar	Vershil QALY	ICER (kosten per QALY)	Referentie-waarde	Threshold analyse kosten	Threshold analyse QALY
1.1	€7.772	0,0730	€106.466	€ 50.000	€4.122	-0,082
1.2	€7.772	0,0730	€106.466	€45.000	€4.487	-0,100
1.3	€7.772	0,0730	€106.466	€40.000	€4.852	-0,121
2.1	€7.772	0,1518	€51.199	€50.000	€182	-0,004
2.2	€7.772	0,1518	€51.199	€45.000	€941	-0,021
2.3	€7.772	0,1518	€51.199	€40.000	€1.700	-0,043
<b>3.1</b>	<b>€7.547</b>	<b>0,1518</b>	<b>€49.717</b>	<b>€50.000</b>	<b>n.v.t.</b>	<b>n.v.t.</b>
3.2	€7.547	0,1518	€49.717	€45.000	€716	-0,016
3.3	€7.547	0,1518	€49.717	€40.000	€1.475	-0,037
4.1	€7.547	0,0730	€103.384	€ 0.000	€3.897	-0,078
4.2	€7.547	0,0730	€103.384	€45.000	€4.262	-0,095
4.3	€7.547	0,0730	€103.384	€40.000	€4.627	-0,116

Grijs: base-case analyse

**Bold:** drempelwaarde niet overschreden, kosteneffectief



## 4 Discussie en conclusie

Met advisering door de WAR is vastgesteld dat in deze uitzonderlijke situatie een reguliere kosteneffectiviteitsanalyse niet haalbaar is. Om toch enig inzicht te geven in de kosteneffectiviteit is een kosteneffectiviteitssignaal opgesteld door het Zorginstituut.

De base-case analyse van het kosteneffectiviteitssignaal schat dat behandeling met ESK+AD, met een referentiewaarde van €50.000 per QALY en 6 maanden durende bijwerkingen van tranylcypromine, 0,0730 QALY per jaar zou kunnen opleveren in vergelijking met tranylcypromine ten gevolge van de bijwerkingen. De grens van 0,1554 QALY wordt in dat geval niet gehaald waardoor ESK+AD waarschijnlijk niet kosteneffectief is ten opzichte van tranylcypromine. Bij lagere referentiewaardes blijft de QALY winst ten gevolge van de behandeling gelijk, terwijl de benodigde QALY winst (om kosteneffectief te zijn) hoger wordt. Indien de bijwerkingen van tranylcypromine blijvend optreden (één jaar in de berekening) lijkt het nog steeds onwaarschijnlijk dat ESK+AD kosteneffectief is.

Het is belangrijk om te vermelden dat bij het schatten van de kosteneffectiviteit de volgende aannames zijn gedaan, die mogelijk veel invloed kunnen hebben op de kosteneffectiviteit:

- ESK+AD en tranylcypromine zijn even effectief. De relatieve effectiviteit is een belangrijke drijfveer voor de kosteneffectiviteit. Dit kan echter niet worden bepaald met de huidige studiedata, waardoor in dit signaal is aangenomen dat er geen verschil is in effectiviteit. Dit is de meest beperkende assumptie in dit kosteneffectiviteitssignaal.
- Er bestaat onduidelijkheid over de duur van de bijwerkingen van tranylcypromine, wat ook een zeer beperkende factor is in dit kosteneffectiviteitssignaal.
- Het verschil in kosten (€7.772) is alleen gebaseerd op de geneesmiddelenkosten en eventuele kosten van het behandelen van bijwerkingen van ESK+AD en tranylcypromine. Het aantal stakers onder de tranylcypromine gebruikers is mogelijk hoger vanwege de bijwerkingen, waardoor deze patiënten sneller overgaan op elektroconvulsie therapie (ECT). De meerkosten van ESK+AD zouden daardoor mogelijk lager kunnen uitvallen, waardoor de kosteneffectiviteit van ESK+AD mogelijk gunstiger uitvalt. Hierover zijn op dit moment echter geen gegevens beschikbaar. Mogelijk zijn er meer kostenverschillen vanuit het zorg- en maatschappelijk perspectief: ook hier kan met de huidige beschikbare gegevens weinig over gezegd worden.

Het Zorginstituut benadrukt dat dit kosteneffectiviteitssignaal gepaard gaat met veel onzekerheid en dat de resultaten met betrekking tot de kosteneffectiviteit van ESK+AD ten opzichte van tranylcypromine met voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te worden.



## 5 Literatuur

1. EMA. Summary of Product Characteristics Spravato®. 2019. Via: [https://www.janssen.com/netherlands/sites/www\\_janssen\\_com\\_netherlands/files/spravato\\_spc.pdf](https://www.janssen.com/netherlands/sites/www_janssen_com_netherlands/files/spravato_spc.pdf)
2. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard depressie. 2019. Via: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-depressie-tweede-herziening#idp271744>
3. Trimbos instituut. Multidisciplinaire richtlijn depressie. 2013. Via: <https://www.ggzrichtlijnen.nl/depressie>
4. GGZ Standaarden. Zorgstandaard Depressieve stoornissen. 2019. Via: <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/depressieve-stoornissen/samenvatting-en-tools/samenvattingskaart>
5. Daly, E.J., Trivedi, M, & Janik, A. et al. 2019. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, Jun 5
6. Ulrich et al. 2019. Efficacy and Adverse Effects of Tranylcypromine and Tricyclic Antidepressants in the Treatment of Depression. *Clin Psychopharmacol*.
7. Sullivan PW, Valuck R, Saseen J, MacFall HM. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. *CNS Drugs*. 2004;18(13): 911-32.
8. Matza et al. Utilities Associated With Attributes of Migraine Preventive Treatments: Route of Administration and Adverse Events.
9. Xu R, Insinga R Golden, W, Hu, X. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. 2011;20(4): 601-608.
10. Revicki DA, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. *Journal of affective disorders*. 1998;48(1):25-36.
11. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006;26(4):410-20.
12. Richman et al. 2016. Cost-effectiveness of Intensive Blood Pressure Management. *JAMA Cardiol*. Nov 1; 1(8): 872–879.