



# WAR CG notulen esketamine (Spravato®)

## esketamine (Spravato®), eerste bespreking

23 maart 2020

### FT-rapport

De WAR-leden staan achter het voorstel van het Zorginstituut om bij de beroepsgroep na te vragen hoe esketamine in de klinische praktijk zal worden ingezet: 1) net als in de registratiestudies toegevoegd aan een nieuw geïnitieerd SSRI of SNRI of 2) net als de augmentatiestrategieën toegevoegd aan een SSRI of SNRI dat na adequate duur en dosering onvoldoende effectief bleek.

Twee WAR-leden kunnen zich vinden in de eindconclusie gelijke waarde ten opzichte van augmentatie met lithium, augmentatie met atypische antipsychotica en augmentatie met mirtazapine, aangezien de kwaliteit van het bewijs van de indirecte vergelijkingen zeer laag is. Twee andere WAR-leden vinden dit te streng.

De studies naar esketamine zijn van betere kwaliteit dan de studies naar de augmentatiestrategieën die van slechte kwaliteit zijn. Deze twee WAR-leden stellen voor om een uitspraak per augmentatiestrategie-optie te doen. Daarnaast stellen zij voor om te spreken van een *waarschijnlijke* verbetering ten opzichte van placebo in plaats van een *mogelijke* verbetering ten opzichte van placebo. De argumenten hiervoor zijn dat alle studies in dezelfde richting wijzen, het effect snel kan worden beoordeeld en patiënten na staken eerder terugvallen.

Op basis van dit commentaar heeft het Zorginstituut een voorstel voor aanpassing van het FT-rapport gedaan waar de WAR-leden opnieuw op hebben kunnen reageren.

We concluderen nu dat – ondanks de lage kwaliteit van bewijs – 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 – na 4 weken *waarschijnlijk* leidt tot een klinisch relevante verbetering in depressieve symptomen en responspercentages. De conclusie dat doorbehandelen met esketamine na het bereiken van stabiele remissie of stabiele respons *mogelijk* leidt tot een kleiner risico op terugval blijft staan.

Dit geldt ook voor de eindconclusie gelijke waarde ten opzichte van de augmentatiestrategieën. De suggestie om een uitspraak per augmentatiestrategie te doen neemt het Zorginstituut niet over, omdat dit in onze ogen geen toegevoegde waarde heeft. De indirecte vergelijkingen zijn niet goed uit te voeren waardoor in geen van de gevallen een eindconclusie meerwaarde voor esketamine haalbaar is. Daarbij ziet de beroepsgroep ondanks het beperkte bewijs een duidelijke plaats voor additie van lithium, atypische antipsychotica of mirtazapine en geeft de beroepsgroep aan een plaats te zien voor esketamine nadat een augmentatiestrategie is geprobeerd. In het rapport is opgenomen dat het aan de behandelaar is om per individuele patiënt te bepalen welke behandeling het meest geschikt is

De WAR-leden zijn het eens met de eindconclusie meerwaarde ten opzichte van tranylcypromine.

De WAR-leden geven verder mee dat het belangrijk is om eerst een beperkt aantal plekken ervaring te laten opdoen met esketamine. Twee WAR-leden wijzen op een Nederlandse trial met oraal esketamine. Een ander WAR-lid oppert dat gepast gebruik goed stimuleerbaar lijkt omdat het effect van esketamine snel herkend kan worden.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Onze referentie**  
2020042610

## **esketamine (Spravato®), tweede bespreking**

22 juni 2020

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

### FT-rapport

De beoordelaar vat het rapport kort samen. De conclusie luidt dat behandeling met esketamine in combinatie met een SSRI of SNRI een gelijke waarde heeft ten opzichte van drie augmentatiestrategieën (lithium, een atypisch antipsychoticum, of mirtazapine). De meerwaarde voor volwassenen die niet hebben gereageerd op behandelingen met antidepressiva en augmentatie komt voort uit het gunstiger bijwerkingenprofiel en het grotere gebruiksgemak. De registratiehouder kan zich vinden in deze conclusie, ZN niet. De NVvP en de Depressievereniging hebben geen inhoudelijk commentaar.

**Onze referentie**  
2020042610

Aan de commissie wordt gevraagd of zij het ermee eens is dat de opmerkingen van partijen geen aanleiding geven om de eindconclusies van het rapport te wijzigen en of zij zich kan vinden in de eindconclusies van het rapport en de inhoud van de antwoordbrieven.

### *Bevindingen van de referenten*

De referenten beantwoorden de drie vragen bevestigend, met een aantal kanttekeningen.

- Het is moeilijk om harde evidentie te vinden in strategische positionering. Ook de beroepsgroep vindt dat esketamine te vroeg gebruikt kan worden. Het bewijs is dun.
- Lithium, een reëel alternatief, lijkt helemaal verdwenen.
- Is de impliciete suggestie (pagina 13/37) dat het snelle effect komt door de esketamine en niet door de versterkende gedachte achter augmentatie een opstap naar monotherapie?
- Het verzekeringstechnisch lastig maken om het middel extramuraal te gebruiken kan gezien worden als een functionele manier om overmatig gebruik te ontmoedigen.
- Het misbruikpotentieel van esketamine wordt niet benadrukt. Is dat toevallig? De commissie is inhoudelijk te genereus, de meerwaarde is marginaal.

De voorzitter signaleert dat de commissie vaak aanloopt tegen het feit dat ze dossiers krijgt aangeboden met een marginale onderbouwing, waardoor de plaatsbepaling moet gebeuren op basis van heel magere data. Dit zou een onderwerp kunnen zijn voor een thematische bijeenkomst

### BIA en FE-rapport

De BIA is op verschillende punten herzien. Er zijn scenario's toegevoegd die de onzekerheid rondom het aantal patiënten beter reflecteren, en er is een vergelijking met tranylcypromine. Door de gelijke waarde met augmentatie komt het FE voor deze vergelijking te vervallen. De fabrikant heeft geen meerwaarde geclaimd voor tranylcypromine, dus deze vergelijking vormt geen onderdeel van dossier. Ook is de effectiviteit van esketamine in de vierde lijn niet onderzocht. Het Zorginstituut ziet (op advies van de WAR) daarom bij hoge uitzondering af van een reguliere kosteneffectiviteitsanalyse en heeft een kosteneffectiviteitssignaal

opgesteld. Dit is een nieuwe benadering.

De belangrijkste vragen voor de commissie zijn of zij zich kan vinden in de huidige vormgeving, aanpak en conclusies van dit kosteneffectiviteitssignaal en of de berekeningen van de registratiehouder moeten worden toegevoegd.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Onze referentie**  
2020042610

### *Bevindingen van de referenten*

De referenten vinden de oplossing creatief.

- Bij de BIA zijn niet alle getallen van tabel 1 thuis te brengen. De beoordelaar ontvangt deze opmerkingen schriftelijk.
- De range is enorm en het is veel duurder. Wat zijn de consequenties daarvan? Bij een dergelijke unieke casus is enige context wel op zijn plaats.
- Het FE-signaal is eveneens creatief gevonden, maar schept wel een precedent. Dat vraagt om transparantie over waarom voor deze weg is gekozen en hoe het Zorginstituut hiermee omgaat.
- De effectiviteit kan beter worden onderbouwd. Waarop stoelt de assumptie van gelijke effectiviteit? Is het signaal in essentie conservatief of is dat onzeker?
- Op pagina 7/12 het woord 'ongemak' schrappen, het betreft immers een QALY. Hier kan worden gemeld dat het aannemelijk is dat minder bijwerkingen kunnen leiden tot QALY-winst.
- De gebruikelijke onzekerheidsanalyses ontbreken. Het is de vraag of de besluitvorming met deze schatting voldoende is geïnformeerd. De boodschap van het rapport is helder: er is een verschil in QALY dat dicht ligt bij de threshold om kosteneffectief te zijn. De informatie om te beoordelen of dat terecht is, ontbreekt echter en die is voor besluitvorming wel nodig.
- Bij de aanneme dat de bijwerkingenkosten voor beide armen gelijk zijn wordt voorbijgegaan aan het gegeven dat de bijwerkingen van tranylcypromine veel langer duren dan die van esketamine. Dat zal zich ongetwijfeld vertalen in additionele kosten. De suggestie wordt gedaan om met een club van experts de minimale bijwerkingen in kaart te brengen.
- De kans dat de interventie doelmatig is, is 50%, terwijl men normaal gesproken een zekerheid van 70-75% verlangt. Gegeven deze onzekerheid zou bekeken kunnen worden welke QALY nodig is voor 40.000 of 35.000 euro per QALY, zodat er een buffer ontstaat om doelmatig te blijven. De suggestie wordt gedaan om op een discussiedag te bespreken of er in dit soort gevallen een straf op de WTP moet worden gezet, waardoor het percentage lager wordt.
- De twee berekeningen bij scenario 1 van de BIA hebben onderling te weinig contrast. Dit kan één berekening worden. Ook is niet duidelijk waarom de prevalentie zo constant blijft over de jaren heen. Wat is de uitstroom?
- In tabel 7 van de BIA staat een foutief bedrag (€ 11.658.255).

### *Discussie*

De onderzoeksvraag is niet helder genoeg geformuleerd. Het moet expliciet worden gemaakt wat met de onzekerheden wordt gedaan.

Het woordgebruik is wel heel strategisch. In de lijst van bijwerkingen staat bijvoorbeeld 'euforische stemming', maar mensen worden van esketamine niet euforisch, ze worden manisch, ontremd en psychotisch.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

Er zijn veel mensen die van de huisarts twee keer SSRI's krijgen. Deze groep is niet therapieresistent, maar zou nu formeel wel zo kunnen worden beschouwd. Die definitie klopt niet en kan leiden tot enorme kosten.

**Onze referentie**  
2020042610

De getallen bij marktpenetratie zijn gelinkt aan één expert en kunnen niet worden bevestigd door de beroepsgroep. De marktpenetratie is daardoor heel onzeker.

De beoordelaar past het rapport aan.