

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Esketamin Major Depression, psychiatrischer Notfall

Berlin, den 22. Juni 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Esketamin (Major Depression, psychiatrischer Notfall) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1124,

Auftrag: A21-25, Version 1.0, Stand: 28.05.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4502/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Esketamin_D-659.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-03-01-D-659:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/660/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	5
Eingeschlossene Studien	5
Studiendesign	6
Studiendauer	6
Studienpopulation	6
Einschlusskriterien	6
Ausschlusskriterien (Auswahl)	6
Dosierung	6
Nicht erlaubte Begleittherapie	6
Primärer Endpunkt	6
Patientencharakteristika	7
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	7
Endpunkte.....	9
Bewertung von Effektivität und Sicherheit	11
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
Fazit	13
Literaturverzeichnis.....	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die Depression ist eine Erkrankung aus dem Bereich der affektiven Störungen mit starker Beeinflussung des Denkens, Fühlens und Handelns des Betroffenen. Die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) unterscheidet je nach Anzahl der depressiven Einzelsymptome verschiedene Schweregrade einer depressiven Episode. Daneben ist das amerikanische DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)-Klassifikationssystem weit verbreitet mit der Operationalisierung der Major Depressive Disorder (MDD). Nach der größten und umfassendsten epidemiologischen Übersicht liegt die 12-Monats-Prävalenz unipolarer Depressionen in Europa bei 6,9 % (1). Für Deutschland werden 7,7 % angegeben (2).

In Deutschland stehen für die medikamentöse Behandlung depressiver Episoden etwa 30 unterschiedliche Antidepressiva zur Verfügung. Ihnen ist gemeinsam, dass sie über verschiedene Mechanismen die Konzentration der Monoamine Serotonin- und/oder Noradrenalin im synaptischen Spalt erhöhen. Eine allgemein akzeptierte Definition, wann eine akute Depression einen „Notfall“ darstellt, existiert nicht. Unstrittig ist, dass ein Teil der Betroffenen Suizidintentionen entwickeln und dass eine akute Depression ein Risikofaktor für einen Suizidversuch oder einen Suizid sein kann.

Arzneimittel

Esketamin, das S-Enantiomer von Ketamin, ist ein nicht-selektiver, nicht-kompetitiver Antagonist des N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptors, eines ionotropen Glutamatrezeptors. Als Wirkmechanismus wird eine durch die NMDA-Blockade bewirkte vorübergehende Erhöhung der Glutamatfreisetzung angenommen. Diese stimuliert den α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure-Rezeptor (AMPA), was wiederum zu einer Erhöhung der neurotrophen Signalübertragung führt. Im Gegensatz zu anderen antidepressiven Therapien zielt die primäre Wirkung von Esketamin nicht direkt auf Monoamine, γ -Aminobuttersäure- (GABA) oder Opioidrezeptoren. Die Verabreichung von Esketamin erfolgt nasal.

Esketamin ist in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression zugelassen zur Akutbehandlung depressiver Symptome, die nach ärztlichem Urteil einem psychiatrischen Notfall entsprechen. Außerdem besteht eine Zulassung, in Kombination mit einem SSRI (selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor) oder SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor), bei Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode einer Major Depression, die auf mindestens zwei unterschiedliche Antidepressiva (AD) nicht angesprochen hat (therapieresistente Depression, TRD).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Esketamin wird bewertet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3, S. 6]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung, zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen	Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung von ^b <ul style="list-style-type: none">• Krisenintervention/Psychotherapie• medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe• Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation^c• elektrokonvulsiver Therapie

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
b. Die ZVT definiert in diesem Kontext die Standardtherapie in dieser Therapiesituation. Daher wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen entsprechend der genannten Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes adäquat behandelt werden.
c. Bei der Auswahl von Antidepressiva ist das ggf. erhöhte Suizidrisiko in der Einleitungsphase zu berücksichtigen.

Aus Sicht der AkdÄ entspricht die Feststellung der ZVT den aktuell in der Versorgung angestrebten Therapiestandards bzw. den Leitlinien. Ergänzend könnte die Wachtherapie zur Anwendung kommen, die als einzige etablierte Behandlungsmethode eine Sofortwirkung hat.

Eingeschlossene Studien

Als Studienpool wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) und das IQWiG übereinstimmend zwei Studien identifiziert, ASPIRE-1 und ASPIRE-2. Ergänzend legt der pU eine Phase-II-Studie vor (n = 68). Im Unterschied zu den Studien **ASPIRE-1** und **ASPIRE-2** mussten eingeschlossene Patienten bei dieser Studie einen MADRS(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)-Score ≥ 22 Punkten aufweisen und die Nachbeobachtung erfolgte nur über 56 Tage (3). [IQWiG Dossierbewertung, S. 6–8, S. 57–60; Dossier pU, Modul 4A, S. 89, S. 152–191]

Bei den Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 handelt es sich um Zwillingsstudien mit identischem Design, die deshalb im Folgenden gemeinsam beschrieben werden.

Studiendesign

- doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von Esketamin mit Placebo im Verhältnis 1:1, jeweils in Kombination mit psychiatrischer Hospitalisierung und einer Initiierung oder Optimierung einer Therapie mit Antidepressiva (Monotherapie oder Augmentationstherapie; ausgenommen MAOI) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien

Studiendauer

- Screening ≤ 48 Stunden, Behandlung 25 Tage, Nachbeobachtung 65 Tage

Studienpopulation

- ASPIRE-1: n = 226
- ASPIRE-2: n = 230

Einschlusskriterien

- Erwachsene (18–64 Jahre) mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression (MADRS-Gesamtwert > 28) und gegenwärtigen Suizidgedanken mit Handlungsabsicht, wodurch aus ärztlicher Sicht die Notwendigkeit einer akuten psychiatrischen Hospitalisierung gegeben ist

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- psychotische Symptome
- komorbide psychiatrische Störungen (z. B. Persönlichkeitsstörungen)
- mittelschwerer oder schwerer Substanzkonsum innerhalb der letzten sechs Monate
- Blutdruck > 140/90 mmHg
- Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz (nicht näher spezifiziert)

Dosierung

- Esketamin 84 mg oder Placebo intranasal, zweimal pro Woche
- einmalige Dosisreduktion auf 56 mg bei Unverträglichkeit erlaubt

Nicht erlaubte Begleittherapie

- EKT (elektrokonvulsive Therapie)
- MAOI (Monoaminoxidase-Inhibitoren)
- Johanniskraut

Primärer Endpunkt

- Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) 24 Stunden nach der ersten Dosisgabe

Patientencharakteristika

In beiden Studien sind die Patientencharakteristika zwischen den Armen ausgeglichen. 60 % der eingeschlossenen Patienten waren mindestens „deutlich“ suizidgefährdet (Tabelle 2). Es ist unklar, ob bei den anderen Patienten tatsächlich – entsprechend der Zulassung und der Einschlusskriterien – ein „psychiatrischer Notfall“ bestand.

Tabelle 2: Patientencharakteristika (Baseline) aus den Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2

	ASPIRE-1	ASPIRE-2
Alter, Mittelwert (SD), Jahre	39 (13)	41 (13)
männliches Geschlecht, %	62	60
MADRS Score, Mittelwert (SD)	41 (6)	40 (5)
zweifelhaft/leicht suizidgefährdet (CGI-SS-R), %	11	9
mäßig suizidgefährdet (CGI-SS-R), %	25	30
deutlich suizidgefährdet (CGI-SS-R), %	36	40
massiv suizidgefährdet (CGI-SS-R), %	25	20
Dauer der depressiven Episode, Mittelwert (SD), Monate	36 (56)	48 (75)
AD Monotherapie, %	56	39
AD + Augmentationstherapie, %	44	61

AD: Antidepressiva; CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SD: Standardabweichung

Insgesamt ist aus Sicht der AkdÄ die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben, obgleich Einschränkungen bestehen durch den Ausschluss von Patienten mit wahnhafter Depression, Persönlichkeitsstörung und Substanzabhängigkeit. Zudem fehlen Daten zu älteren Patienten (> 64 Jahren).

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Nach Einschätzung des IQWiG wurde in allen drei Studien die ZVT nicht adäquat umgesetzt, u. a. da per Studienprotokoll keine EKT erlaubt war. Die in den Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 eingeschlossenen Patienten hatten Suizidgedanken mit Handlungsabsicht und befanden sich somit in einem vital bedrohlichen Zustand, für den die S3-Leitlinie (4) die EKT als wirksame Behandlungsoption anerkennt. Aufgrund der Ausschlusskriterien der Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 nahmen keine Patienten mit Kontraindikationen für eine EKT an den Studien teil. Aus Sicht des IQWiG besteht somit kein medizinisch plausibler Grund für einen generellen Ausschluss der EKT als Behandlungsoption. [IQWiG Dossierbewertung, S. 8–11, Dossier pU, Modul 4A, S. 1018–1019]

Ein direkter Vergleich zwischen Esketamin und EKT wäre aus Sicht der AkdÄ in einem randomisierten, verblindeten Studiendesign ethisch allerdings kaum zu rechtfertigen, da die Interventionsgruppe eine Schein-EKT erhalten müsste mit den Risiken einer Kurz-
narkose. Auch hätte ein derartiges Design die Rekrutierung von Studienteilnehmern massiv erschwert.

Dieses Problem stellt sich jedoch bei dem Design der vorliegenden Studien nicht: Die Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 zielen nicht auf einen Vergleich von Esketamin mit einer anderen aktiven Vergleichstherapie. Der Vergleich erfolgte vielmehr gegen Placebo. Der pU legte für die Nutzenbewertung mit ASPIRE-1 und ASPIRE-2 die auch schon für die Zulassung und Wirksamkeitsbewertung durchgeführten Phase-III-Studien nochmals vor. Diese zielen auf den Nachweis eines Nutzens von Esketamin als „Add-on“-Therapie zum „Standard of Care“ (SOC). Diese Standardtherapie beinhaltet im deutschen Versorgungskontext die Option der EKT für ausgewählte Patienten. Der generelle Ausschluss einer EKT in beiden Behandlungsarmen führt deshalb potenziell zu einer Überschätzung des Nutzens von Esketamin als „Add-on“-Therapie.

Diese Unsicherheit wird laut IQWiG verstärkt durch die fehlende Durchführung bzw. Dokumentation psychotherapeutischer Maßnahmen. Eine akute Psychotherapie im Sinne einer Krisenintervention soll gemäß S3-Leitlinie allen suizidgefährdeten Patienten angeboten werden. Initial ist hierbei der Beziehungsaufbau zum Patienten zentral, die auf Seiten des Behandelnden „eine zugewandte, empathische und direkte Haltung“ erfordert. Die Studienlage zu spezifischen psychotherapeutischen Ansätzen ist bei Patienten mit akuter Suizidalität unzureichend. Es gibt jedoch Hinweise, dass psychotherapeutische Interventionen zu einer signifikanten Reduktion von Suizidversuchen führen. (4)

Angaben zur Durchführung einer Psychotherapie liegen nur für die Studie ASPIRE-2 vor. Laut der Dokumentation des pU haben lediglich 4,8 % der Patienten im Studienverlauf eine Psychotherapie erhalten. Auch wenn angenommen wird, dass eine initiale Krisenintervention im oben geschilderten Sinne erfolgt, aber nicht dokumentiert wurde, wäre dennoch im Studienverlauf aus Sicht der AkdÄ ein über diese akute Krisenintervention hinausgehendes, strukturiertes Angebot einer Psychotherapie wünschenswert gewesen und hätte auch – entsprechend dem Studienprotokoll – dokumentiert werden sollen.

Auch bezüglich der Initiierung und Optimierung der medikamentösen Therapie fehlen aus Sicht der AkdÄ strukturierte Vorgaben, insbesondere zur Augmentationstherapie mit Lithium. Bei ASPIRE-1 ist unklar, wie häufig eine Lithium-Therapie fortgeführt bzw. neu begonnen wurde; in der Studie ASPIRE-2 erhielten im Studienverlauf lediglich 6 % der Patienten Lithium (5).

Da bislang nur für Lithium eine antisuizidale Wirkung nachgewiesen ist (6), ist aus Sicht der AkdÄ bei der untersuchten Patientenpopulation – schwer depressiven Patienten mit akuter Suizidalität – die Gabe von Lithium deutlich häufiger zu erwägen. Die S3-Leitlinie Unipolare Depression empfiehlt zur Rückfallprophylaxe mit dem Empfehlungsgrad A: „In der Rezidivprophylaxe bei suizidgefährdeten Patienten soll zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) eine Medikation mit Lithium in Betracht gezogen werden.“ (4). Für Antidepressiva konnte im Vergleich zu Placebo keine Reduktion

von Suiziden nachgewiesen werden (7), die S3-Leitlinie empfiehlt entsprechend (Empfehlungsgrad B): „Zur speziellen akuten Behandlung der Suizidalität sollten Antidepressiva nicht eingesetzt werden.“ (4).

Insgesamt bestehen aus Sicht der AkdÄ erhebliche Unsicherheiten, ob die Basistherapie der Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 der aktuellen Standardtherapie im deutschen Versorgungskontext entspricht.

Endpunkte

In den Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 zeigte sich bezüglich des primären Endpunktes, der Veränderung des MADRS-Gesamtscores 24 Stunden nach der ersten Dosisgabe, ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von im Mittel 4 Punkten. Ein signifikanter Behandlungsunterschied bestand in beiden Studien bereits vier Stunden nach der ersten Dosisgabe. Im Studienverlauf verringerte sich der Behandlungsunterschied zwischen der Esketamin- und Placebo-Gruppe leicht und unterschied sich in der gepoolten Analyse ab Tag 8 nur noch um 3 Punkte. Die Konfidenzintervalle der Effektstärken beider Studien (Hedges' g) schließen den Bereich eines unbedeutenden Effekts (< 0,2) ein und erscheinen daher von unsicherer klinischer Relevanz (siehe Tabelle 3). [Dossier pU, Modul 4A, S. 195–1004]

Tabelle 3: Veränderung des MADRS-Gesamtscores in den Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 (gepoolte Daten)

MADRS Gesamtscore	ASPIRE-1/ASPIRE-2	
	Esketamin n = 222	Placebo n = 224
Baseline, MW (SD)	40 (6)	40 (6)
Veränderung von Baseline 4h nach 1. Gabe, LS-MW (SE)	-13 (1)	-9 (1)
Behandlungsdifferenz (95 % CI) p-Wert	-3 (-5; -2) < 0,0001	
Hedges' g (95 % CI)	-0,36 (-0,55; -0,18)	
Veränderung von Baseline 24h nach 1. Gabe, LS-MW (SE)	-16 (1)	-12 (1)
Behandlungsdifferenz (95 % CI) p-Wert	-4 (-6; -2) 0,0003	
Hedges' g (95 % CI)	-0,34 (-0,53; -0,15)	
Veränderung von Baseline 4 Tage nach 1. Gabe, LS-MW (SE)	-18 (1)	-15 (1)
Behandlungsdifferenz (95 % CI) p-Wert	-3 (-5; -1) 0,0022	
Hedges' g (95 % CI)	-0,29 (-0,48; -0,10)	

MADRS Gesamtscore	ASPIRE-1/ASPIRE-2	
	Esketamin n = 222	Placebo n = 224
Veränderung von Baseline 8 Tage nach 1. Gabe, LS-MW (SE)	-19 (1)	-17 (1)
Behandlungsdifferenz (95 % CI) p-Wert	-3 (-5; 0) P = 0,0191	
Hedges' g (95 % CI)	-0,23 (-0,42; -0,03)	
Veränderung von Baseline 25 Tage nach 1. Gabe, LS-MW (SE)	-25 (1)	-22 (1)
Behandlungsdifferenz (95 % CI) p-Wert	-3 (-5; -1) 0,0102	
Hedges' g (95 % CI)	-0,27 (-0,47; -0,06)	
CI: Konfidenzintervall; h: Stunden; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler		

Konsistent zu dem Effekt auf den MADRS-Gesamtscore finden sich zu Beginn der Kurzzeittherapie signifikant höhere **Remissionsraten** (MADRS \leq 12) unter Esketamin. In der gepoolten Analyse beträgt die Remissionsrate 4 Stunden nach der ersten Dosis 11 % (Esketamin) vs. 6 % (Placebo) und nach 24 Stunden 20 % (Esketamin) vs. 10 % (Placebo). An den Tagen 8 und 11 verringert sich der Behandlungsunterschied in beiden Studien auf etwa 5 % und ist nicht mehr statistisch signifikant. An Tag 25 erreicht der Behandlungsunterschied in der Studie ASPIRE-2 wieder statistische Signifikanz (43 % vs. 27 %), nicht jedoch in der Studie ASPIRE-1 (40 % vs. 34 %).

Bezüglich der **Suizidalität gemäß CGI-SS-R** (Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version) zeigt sich in der gepoolten Analyse vier Stunden nach der ersten Dosis ein sehr geringer, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Esketamin (Differenz: -0,41 (95 % Konfidenzintervall (CI) -0,63; -0,18); $p = 0,0004$). Im Studienverlauf ist der Behandlungsunterschied – mit Ausnahme eines ebenfalls geringfügigen Effektes an Tag 11 – nicht mehr nachzuweisen. Die Konfidenzintervalle der Effektstärken beider Studien (Hedges' g) schließen den Bereich eines unbedeutenden Effekts ($< 0,2$) ein – auch zu den Zeitpunkten mit statistischer Signifikanz – und erscheinen daher von unsicherer klinischer Relevanz.

Bezüglich der **Lebensqualität gemäß QLDS** (Quality of Life in Depression Scale) zeigt sich in der gepoolten Analyse nach 25 Tagen ein geringer, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Esketamin (Differenz: -3,12 (95 % CI -5,21; -1,02); $p = 0,0036$). Dies gilt ebenso für die **Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS** (Differenz: 4,85 (95 % CI 0,59-9,11); $p = 0,0256$). Die Konfidenzintervalle der Effektstärken (Hedges' g) schließen jeweils den Bereich eines unbedeutenden Effekts ($< 0,2$) ein und erscheinen daher von unsicherer klinischer Relevanz.

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten deutlich gehäuft unter Esketamin auf (siehe Tabelle 4). Die meisten Ereignisse waren mild bis moderat und bestanden nur am Tag der Applikation. Während der randomisierten Behandlung traten in der Studie ASPIRE-1 in

beiden Armen je ein Suizidversuch, in der Studie ASPIRE-2 in beiden Armen je drei Suizidversuche auf. In der Nachbeobachtungsphase kam es numerisch gehäuft zu Suizidversuchen im Esketamin-Arm (ASPIRE-1: 3 % vs. 2 %; ASPIRE-2: 5 % vs. 1 %). In der Studie ASPIRE-1 verstarb ein Patient aus dem Esketamin-Arm während der Nachbeobachtung durch Suizid. Im EPAR-Bericht der European Medicines Agency (EMA) werden insgesamt acht Todesfälle, darunter vier Suizide, im Esketamin-Arm berichtet (vs. keine Todesfälle unter Placebo) (8). Aufgrund der kleinen Fallzahlen lässt sich hieraus keine sichere Aussage zum Suizidrisiko unter Esketamin ableiten.

Tabelle 4: Unerwünschte Ereignisse (UE) in den Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 (Auswahl)

Unerwünschte Ereignisse	ASPIRE-1 (9)		ASPIRE-2 (10)	
	Esketamin	Placebo	Esketamin	Placebo
jegliche UE, %	91	70	89	68
Abbruch aufgrund UE, %	4	5	8	3
Dissoziation, %	29	4	39	8
Übelkeit, %	20	13	33	14
Schwindel, %	6	1	6	0
Benommenheit, %	35	9	41	19
erhöhter RR, %	17	5	6	3

RR: Blutdruck; UE: unerwünschte Ereignisse

Bewertung von Effektivität und Sicherheit

Insgesamt bestand in den Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 zu Beginn der Behandlung eine leichte bis moderate Überlegenheit von Esketamin im Vergleich zu Placebo bei der Reduktion der Depressionsschwere nach MADRS-Fremdbeurteilung. Die kurze Latenz von Esketamin könnte klinisch relevant sein bei der untersuchten, schwer erkrankten Patientenpopulation mit hohem Leidensdruck, wenngleich auch in den Esketamin-Gruppen nach 24 Stunden nur 20 % der Studienteilnehmer eine deutliche Besserung der Depression (Remission, MADS \leq 12) aufweisen. Allerdings deuten die vorhandenen Daten darauf hin, dass der Effekt von Esketamin auf die Depressionsschwere bereits nach wenigen Tagen abnimmt. Von hoher klinischer Relevanz wäre zudem in diesem Indikationsgebiet eine Beeinflussung der Suizidalität, die jedoch durch Esketamin nicht signifikant beeinflusst wurde.

Akute Nebenwirkungen bestehen nach Esketamin-Gabe deutlich häufiger als unter Placebo. Es lässt sich aktuell nicht abschätzen, wie häufig schwerwiegende Ereignisse bei einer weniger selektierten Patientenpopulation (beispielsweise mit internistischen Vorerkrankungen) oder bei einer länger andauernden Therapie auftreten. Bezüglich der Sui-

zialität besteht ein Warnsignal für ein erhöhtes Risiko nach dem Absetzen von Esketamin. Aufgrund der kleinen Fallzahlen ist aktuell keine sichere Beurteilung möglich. Weitere Studien müssen die Behandlungsdauer und den möglichen Übergang auf konventionelle pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungen genauer definieren.

Aufgrund der charakteristischen Nebenwirkungen von Esketamin, insbesondere der Dissoziation, ist eine funktionelle partielle Entblindung der Studienteilnehmer wahrscheinlich. Diese wurde in den ASPIRE-Studien nicht überprüft. Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass die Studienergebnisse durch die negative bzw. positive Erwartungsaussicht der Patienten und vermutlich auch der Beurteiler verzerrt wurden.

Aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen (Bewusstseinsstörungen, Dissoziation, Blutdruckanstieg) und des Missbrauchspotenzials ist die Gabe von Esketamin nur unter medizinischer Aufsicht zugelassen. Im Vergleich zu oralen Antidepressiva erfordert die Therapie mit Esketamin einen hohen Behandlungsaufwand. Die Patienten müssen zunächst zweimal wöchentlich, dann in der Regel wöchentlich eine geeignete Klinik aufsuchen und mindestens zwei Stunden zur Überwachung bleiben. Aufgrund der dissoziativen und sedierenden Nebenwirkungen von Esketamin besteht Fahruntauglichkeit für 24 Stunden nach Esketamin-Gabe, was insbesondere im ländlichen Raum die Anfahrten zur Klinik erschweren kann.

Der pU weist darauf hin, dass die Abgabe des Nasensprays ausschließlich direkt vom Hersteller an Klinikapotheken erfolgt (keine Belieferung von Großhändlern), sodass eine Verabreichung im ambulanten Setting einschließlich Arztpraxen, medizinischen Versorgungszentren (MVZ) und psychiatrischen Institutsambulanzen (PIA) in Deutschland nicht gegeben ist. Sofern eine Klinikentlassung des Patienten innerhalb von vier Wochen erfolgt, stellt dies ein ungelöstes Problem dar.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der pU leitet aus der gepoolten Analyse der Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT vorlegen kann. [IQWiG Dossierbewertung, S. 11–12]

Aus Sicht der AkdÄ bestehen erhebliche Unsicherheiten, ob die Basistherapie der Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 der aktuellen Standardtherapie im deutschen Versorgungskontext entspricht. Der generelle Ausschluss einer EKT, eine unklar durchgeführte bzw. dokumentierte Psychotherapie sowie die nur bei sehr wenigen Patienten durchgeführte bzw. dokumentierte Augmentationstherapie mit Lithium führen potenziell zu einer Überschätzung des Nutzens von Esketamin als „Add-on“-Therapie. Dies erscheint insbesondere relevant, weil Esketamin lediglich einen geringen bis moderaten, kurz anhaltenden Effekt auf die Depressionsschwere nach MADRS-Fremdbeurteilung gezeigt hat. Dem unsicheren Behandlungsvorteil stehen deutlich gehäufte akute Nebenwirkungen, ein Missbrauchspotenzial und ein Warnsignal für ein erhöhtes Suizidrisiko bei Entzug gegenüber. Nach Einschätzung der AkdÄ ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Esketamin auf Grundlage der aktuell vorliegenden Daten insgesamt als ungünstig zu beurteilen und

deshalb ein Zusatznutzen nicht belegt. Ein Zusatznutzen von Esketamin ist nicht auszuschließen, insbesondere hinsichtlich eines besonders raschen Wirkeintritts, anhand der vorliegenden Studien aber nicht mit ausreichender Sicherheit nachgewiesen.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J et al.: The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655-679.
2. Jacobi F, Hofler M, Strehle J et al.: [Mental disorders in the general population: Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. *Nervenarzt* 2014; 85: 77-87.
3. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M et al.: Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 620-630.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie: Unipolare Depression: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005l_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf (letzter Zugriff: 10. Juni 2021). AWMF-Register-Nummer: nvl-005. Langversion 2. Auflage, Stand: 2015.
5. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X et al.: Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: Results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II) (Supplement). *Int J Neuropsychopharmacol* 2021; 24: 22-31.
6. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR: Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f3646.
7. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA: Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 790-792.
8. European Medicines Agency (EMA): Spravato® – Esketamin: EPAR (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/spravato-h-c-4535-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 21. Juni 2021). Amsterdam, 10. Dezember 2020.
9. Fu DJ, Ionescu DF, Li X et al.: Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: Double-blind, randomized study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry* 2020; 81.
10. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X et al.: Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: Results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol* 2021; 24: 22-31.