

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

Esketamin therapieresistente Major Depression

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 (therapieresistente Major Depression) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1123,

Auftrag: A21-24, Version 1.0, Stand: 28.05.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4490/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Esketamin_D-658.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-03-01-D-658:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/659/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	5
Eingeschlossene Studien	6
Studiendesign	6
Studiendauer	6
Studienpopulation	6
Einschlusskriterien	6
Ausschlusskriterien (Auswahl)	7
Dosierung	7
Primärer Endpunkt	7
Sekundäre Endpunkte (Auswahl).....	8
Patientencharakteristika	8
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	8
Endpunkte.....	9
Bewertung von Effektivität und Sicherheit.....	11
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
Fazit	12
Literaturverzeichnis.....	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

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 einem SSRI (selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor) oder SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor) zugelassen 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). Außerdem besteht eine Zulassung zur akuten Kurzzeitbehandlung depressiver Symptome, die nach ärztlichem Urteil einem psychiatrischen Notfall entsprechen, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Esketamin wird bewertet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression in Kombination mit einem SSRI oder SNRI.

[IQWiG Dossierbewertung, S. 3–4, S. 6–7]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	<ul style="list-style-type: none">eine Augmentation mit Lithium odereine Augmentation mit Quetiapin retard oderdie Kombination mit einem 2. Antidepressivum^e oderein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden.</p> <p>c. Die elektrokonvulsive Therapie (EKT) hat einen therapeutischen Stellenwert in der Behandlung der therapieresistenten Depression, allerdings erst nach Versagen der oben genannten Optionen. Daher kommt diese im vorliegenden Anwendungsgebiet als ZVT nicht infrage.</p> <p>d. Eine Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) der antidepressiven Monotherapie wird vorausgesetzt.</p> <p>e. Für die Kombinationstherapie mit einem 2. Antidepressivum kommen die Wirkstoffe Mianserin oder Mirtazapin infrage.</p> <p>SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmemhemmer; SSNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmemhemmer</p>	

Der G-BA gibt vier Optionen der ZVT vor. Dabei ist der Wechsel des Antidepressivums im Falle einer Monotherapie nicht als gleichwertige Therapiealternative einzustufen: In einer aktuellen systematischen Metaanalyse erzielte der Wechsel des Antidepressivums keine größere Verbesserung als die Fortführung des bisher unwirksamen Wirkstoffs (1). Konsistent hierzu empfiehlt die S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ den Wechsel des Antidepressivums nicht als Behandlungsalternative erster Wahl (2).

Die ZVT-Option „Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse“ ist uneindeutig formuliert, da unklar bleibt, wie Studienteilnehmer diese Option umsetzen sollen, deren bisherige Therapieresistenz nicht unter einer Monotherapie, sondern unter einer kombinierten Pharmakotherapie bestand (beispielsweise unter zwei Antidepressiva oder unter einem Antidepressivum plus Augmentation). Aus Sicht der AkdÄ wäre es nicht zielführend, Patienten mit einer kombinierten Pharmakotherapie von der Studienteilnahme auszuschließen. Für diese Patientengruppe hätten somit die ZVT-Optionen angepasst und präzisiert werden müssen.

Eine vom G-BA nicht genannte, aber leitlinienkonforme zusätzliche Option der ZVT bestünde in der Dosisadaptation nach Serumspiegelbestimmung (Therapeutisches Drug-Monitoring).

Die erforderliche Mindeststudiendauer für die vorliegende Fragestellung beträgt laut IQWiG sechs Wochen für die Akutbehandlung sowie 24 Wochen für die Erhaltungstherapie (Remissionserhalt bzw. Rückfallprophylaxe). Nach Ansicht der AkdÄ ist nicht für alle Patienten eine sechswöchige Akutbehandlung erforderlich. Die S3-Leitlinie empfiehlt bereits nach drei- bis vierwöchiger Dauer einer antidepressiven Therapie mit der Standarddosis die Überprüfung des Therapieerfolgs. Eine kürzere Studiendauer erscheint somit akzeptabel für die Studienteilnehmer, bei denen die Therapie direkt mit der Standarddosis begonnen werden kann, was für SSRI bei einem Teil der Patienten möglich ist. Entsprechend empfiehlt auch die Leitlinie zur klinischen Untersuchung von Arzneimitteln zur Behandlung der Depression der European Medicines Agency (EMA) (3) eine Mindestdauer von vier Wochen. Für Esketamin weisen die ASPIRE-Zulassungsstudien auf einen Wirkungseintritt nach weniger als vier Wochen hin.

Eingeschlossene Studien

Als Studienpool wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) und das IQWiG übereinstimmend zwei Studien identifiziert, **TRANSFORM-2** und **TRANSFORM-3**. Die Studie TRANSFORM-1 hat ein ähnliches Studiendesign bei jedoch fixer Dosierung der Studienmedikation (Randomisierung 1:1:1 zu Esketamin 56 mg, Esketamin 84 mg oder Placebo). Die Studie TRANSFORM-1 wurde aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung vom pU nicht vorgelegt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 7–9, Dossier pU, Modul 4A, S.79, S. 1719–2183]

Die Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 werden im Folgenden gemeinsam beschrieben:

Studiendesign

- doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studien zum Vergleich von Esketamin intranasal mit Placebo intranasal, jeweils in Kombination mit einem neu begonnenen, open-label verabreichten oralen Antidepressivum (SSRI: Escitalopram, Sertralin oder SNRI: Duloxetin, retardiertes Venlafaxin)

Studiendauer

- Screening vier Wochen, doppelblinde, randomisierte Behandlung vier Wochen, Nachbeobachtung zwei Wochen

Studienpopulation

- TRANSFORM-2: n = 435 (Screening), n = 227 (Randomisierung)
- TRANSFORM-3: n = 302 (Screening), n = 138 (Randomisierung)

Einschlusskriterien

- mittelschwere bis schwere Depression mit IDS-C (Inventory for Depressive Symptomatology-Clinician)-Score ≥ 34 (TRANSFORM-2) bzw. ≥ 31 (TRANSFORM-3)
- Alter < 65 Jahren (TRANSFORM-2) bzw. Alter ≥ 65 Jahren (TRANSFORM-3)

- retrospektiv bestätigtes Nicht-Ansprechen auf mindestens ein Antidepressivum trotz adäquater Dosierung und Dauer entsprechend MGH-ATRQ (Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire)
- prospektiv bestätigtes Nicht-Ansprechen in der Screening-Phase auf das aktuelle orale Antidepressivum, definiert als unzureichende Besserung des MADRS-Scores (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) in der Screening-Phase ($\leq 25\%$ Verbesserung zwischen Woche 1 und Woche 4) sowie einem MADRS-Score ≥ 28 (TRANSFORM-2) bzw. ≥ 24 (TRANSFORM-3) in Woche 2 und 4 der Screening-Phase

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- psychotische Symptome
- komorbide psychiatrische Störungen (z. B. Persönlichkeitsstörungen)
- suizidales Verhalten innerhalb des letzten Jahres
- mittelschwerer oder schwerer Substanzkonsum innerhalb der letzten sechs Monate
- Blutdruck $> 140/90$ mmHg (TRANSFORM-2) bzw. $> 150/90$ mmHg (TRANSFORM-3)
- erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen (z. B. Herzinsuffizienz)
- Niereninsuffizienz ab Stadium 4 (GFR < 30 ml/min)
- erhöhte Leberwerte (Transaminasen > 2 ULN)

Dosierung

- selbstständige Applikation des Esketamin- oder Placebo-Nasensprays zweimal wöchentlich unter direkter Aufsicht durch medizinisches Personal
- Beginn mit 28 mg Esketamin (Alter ≥ 65 Jahren) bzw. 56 mg Esketamin (Alter < 65 Jahren)
- In der Studie TRANSFORM-2 konnte entsprechend der individuellen Effektivität und Verträglichkeit an Tag 4, 8, 11 entweder eine Dosierung von 56 mg oder von 84 mg gewählt werden. An Tag 15 konnte bei Bedarf eine Reduktion auf 56 mg erfolgen, anschließend sollte die Dosis konstant bleiben.
- In der Studie TRANSFORM-3 konnte an Tag 4, 8, 11, 15 die Dosierung der Studienmedikation durch den Prüfarzt entsprechend seiner Einschätzung der Effektivität und Verträglichkeit in Schritten von 28 mg bis auf maximal 84 mg gesteigert werden. Nach Tag 15 war keine Dosissteigerung erlaubt. Es konnte jedoch eine Dosisreduktion an Tag 18, 22 und 25 erfolgen.

Primärer Endpunkt

- Veränderung der depressiven Symptomatik vom Ausgangswert zu Tag 28, beurteilt anhand des MADRS

Sekundäre Endpunkte (Auswahl)

- Remissionsrate an Tag 28 (MADRS Score \leq 12)
- Veränderung des PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9-Item) an Tag 28 gegenüber dem Ausgangswert

Patientencharakteristika

In den Studien stammten knapp 40 % der Patienten aus Europa. Die Patientencharakteristika zwischen den Studienarmen waren ausgeglichen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Patientencharakteristika (Baseline) in den Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3

	TRANSFORM-2 n = 227	TRANSFORM-3 n = 138
Alter, Mittelwert (SD), Jahre	46 (12)	70 (5)
männliches Geschlecht, %	38	38
MADRS Score, Mittelwert (SD)	37 (6)	35 (6)
Dauer der depressiven Episode, Mittelwert (SD), Wochen	114 (158)	216 (342)
2 Antidepressiva ohne Ansprechen, %	61	50
3 Antidepressiva ohne Ansprechen, %	24	25
\geq 4 Antidepressiva ohne Ansprechen, %	13	18

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SD: Standardabweichung

Aus Sicht der AkdÄ ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt durch die engen Auswahlkriterien (siehe oben), insbesondere durch den Ausschluss von Patienten mit wahnhafter Depression, Persönlichkeitsstörungen und Substanzabhängigkeit.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

In den Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 erhielten alle Patienten – sowohl im Placebo- als auch im Esketamin-Arm – ein Antidepressivum aus einer neuen Substanzklasse. Eine Aussage zum Zusatznutzen im direkten Vergleich zu einer etablierten Therapie ist auf Grundlage der vorliegenden Studien nicht möglich; der Vergleich erfolgte gegen Placebo und nicht gegen eine aktive Substanz. Der pU legte für die Nutzenbewertung mit TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 die auch schon für die Zulassung und Wirksamkeitsbewertung durchgeführten Phase-III-Studien nochmals vor. Anhand dieser könnte allenfalls eine Aussage darüber getroffen werden, welchen zusätzlichen Effekt die zeitgleiche "Add-on"-Gabe von Esketamin bei einem Wechsel des Antidepressivums im Falle einer Monotherapie erzielt. Allerdings widerspricht es dem klinisch üblichen Vorgehen, gleichzeitig zwei neue Antidepressiva (wie im Esketamin-Arm der Studien

TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3) zu beginnen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 9–11, Dossier pU, Modul 4A, S. 52]

Das IQWiG betrachtet die beiden vorgelegten Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 als ungeeignet für eine Nutzenbewertung, da die randomisierte Behandlungsphase mit vier Wochen nicht der geforderten Mindeststudiendauer entspricht. Auch aus Sicht der AkdÄ ist die Studiendauer von TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 zumindest für die meisten Studienteilnehmer zu kurz, da in vier Wochen keine Aufdosierung und anschließende drei- bis vierwöchige Wirkungsbeobachtung eines SSRI oder SNRI möglich ist. Die Behandlung erfolgte daher zu kurz, um in den Placebo-Nasenspray-Armen leitlinienkonform zu sein und eine ausreichende Chance auf Ansprechen zu bieten.

Zudem bestehen laut IQWiG Unsicherheiten bezüglich der adäquaten Umsetzung der ZVT. Unter den vom G-BA benannten Optionen einer ZVT erfolgte in den vorliegenden Studien am ehesten der „Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse“. Es ist jedoch – laut pU aufgrund unzureichender Dokumentation – nicht rekonstruierbar, wie viele der eingeschlossenen Patienten vor Studienbeginn ausschließlich mit einer antidepressiven Monotherapie behandelt wurden. Wie oben erläutert, stellt aus Sicht der AkdÄ der Wechsel von einer Kombinationsbehandlung auf eine antidepressive Monotherapie formal keinen Verstoß gegen die ZVT-Vorgaben dar. Allerdings entspricht nach Einschätzung der AkdÄ der Wechsel auf eine antidepressive Monotherapie bei Therapieversagen unter vorbestehender kombinierter Medikation keiner leitlinienkonformen Behandlungsoption. Auch für Patienten mit vorbestehender Monotherapie bestünden zudem besser evidenzgestützte Behandlungsalternativen bei TRD (siehe oben).

Der pU stimmt dem IQWiG in letzter Konsequenz darin zu, dass keine geeigneten Studien zur Nutzenbewertung vorliegen.

Für die Langzeitbehandlung mit Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI stellt der pU die Ergebnisse der einarmigen Studie **SUSTAIN-2** den Daten einer prospektiven, europäischen Kohortenstudie gegenüber (4). In dieser Kohortenstudie wurden unerwünschte Ereignisse lediglich über die Pharmakovigilanz gemeldet. Das IQWiG und der pU stimmen darin überein, dass der vorgenommene Vergleich ungeeignet ist für die Ableitung eines Zusatznutzens. Die AkdÄ schließt sich dieser Einschätzung an.

Aus der Studie **ESCAPE-TRD** zum Vergleich von Esketamin und Quetiapin retard liegen noch keine Ergebnisse vor. Das voraussichtliche Studienende ist am 15.12.2022. Der Einschluss in die Nutzenbewertung ist deshalb nicht möglich.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der TRANSFORM-Studien war die **Veränderung der depressiven Symptomatik vom Ausgangswert zu Tag 28, beurteilt anhand des MADRS**. Der MADRS-Gesamtscore liegt zwischen 0 und 60, wobei höhere Werte stärkeren depressiven Symptomen entsprechen. An Tag 28 betrug der Behandlungsunterschied in bei-

den Studien 4 Punkte im MADRS-Gesamtscore. Dieser Unterschied erreichte in der Studie TRANSFORM-2 statistische Signifikanz, nicht aber in der Studie TRANSFORM-3 (siehe Tabelle 3). [Dossier pU, Modul 4A, S. 39–51]

Tabelle 3: Veränderung des MADRS-Gesamtscores vom Ausgangswert zu Tag 28 in den Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3

MADRS Gesamtscore	TRANSFORM-2 (5)		TRANSFORM-3 (6)	
	Esketamin n = 101	Placebo n = 100	Esketamin n = 63	Placebo n = 60
Baseline, MW (SD)	37 (6)	37 (6)	36 (6)	35 (6)
Veränderung von Baseline zu Tag 28, MW (SD)	-21 (12)	-17 (14)	-10 (13)	-6 (9)
Behandlungsdifferenz	-4		-4	
95 % CI	(-7; -1)		(-7;0)	
p-Wert	0,020		0,059	
Hedges' g (95 % CI)	-0,32 (-0,59; -0,04)		-0,34 (-0,69; -0,02)	

CI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Die **Remissionsrate** (MADRS Score ≤ 12) nach 28 Tagen war unter Esketamin signifikant höher als unter Placebo, wobei in den Originalpublikationen und in dem vom pU vorgelegten Dossier abweichende Angaben gemacht wurden: Für die Studie TRANSFORM-2 liegt die Remissionsrate gemäß pU-Dossier bei 47 % (Esketamin) vs. 30 % (Placebo), gemäß der Originalpublikation hingegen bei 53 % (Esketamin) vs. 31 % (Placebo) (5). Für die Studie TRANSFORM-3 wird im pU-Dossier eine Remissionsrate von 15 % (Esketamin) vs. 6 % (Placebo) angegeben, in der Originalpublikation dagegen von 18 % (Esketamin) vs. 7 % (Placebo) (6).

Die mediane **Veränderung des PHQ-9** an Tag 28 gegenüber dem Ausgangswert betrug in der Studie TRANSFORM-2 -13 (Esketamin) vs. -10 (Placebo) (Hedges' g = -0,35 (95 % Konfidenzintervall (CI) -0,62; -0,07)). In der Studie TRANSFORM-3 wurde die Veränderung des PHQ-9 aufgrund der hierarchischen Testung nicht analysiert.

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 Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 traten keine Suizide oder Suizidversuche auf. Im EPAR-Bericht der EMA werden insgesamt acht Todesfälle, darunter vier Suizide, im Esketamin-Arm berichtet (vs. keine Todesfälle unter Placebo) (7). Aufgrund der kleinen Fallzahlen lässt sich hieraus keine sichere Aussage zum Suizidrisiko unter Esketamin ableiten.

Tabelle 4: Unerwünschte Ereignisse (UE) in den Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 (Auswahl)

Unerwünschte Ereignisse	TRANSFORM-2 (5)		TRANSFORM-3 (6)	
	Esketamin n = 114	Placebo n = 109	Esketamin n = 72	Placebo n = 65
jegliche UE, %	85	61	71	60
Abbruch aufgrund UE, %	7	1	6	3
vermutetes Missbrauchs­potenzial, %	50	13	N/A	N/A
Dissoziation, %	26	4	13	2
Übelkeit, %	26	6	18	5
Schwindel, %	26	3	11	3
erhöhter Blutdruck, %	10	0	13	5

N/A: not available; UE: unerwünschte Ereignisse

Bewertung von Effektivität und Sicherheit

In der Studie TRANSFORM-3 bestand bezüglich des primären Endpunktes kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die in der Studie TRANSFORM-2 berichtete Effektstärke von 0,30 gilt nach allgemeiner Konvention als kleiner Effekt (8) und entspricht der Effektstärke etablierter Antidepressiva (9). Die Konfidenzintervalle der Effektstärken beider Studien (Hedges' g) schließen den Bereich eines unbedeutenden Effekts (< 0,2) ein (TRANSFORM-2: –0,59 bis –0,04; TRANSFORM-3: –0,69 bis –0,02) und erscheinen daher von unsicherer klinischer Relevanz.

In der Studie TRANSFORM-2 zeigen Patienten mit mehr als drei erfolglosen Behandlungsversuchen (n = 66) eine bessere Reduktion des MADRS-Scores als Patienten mit maximal zwei erfolglosen Behandlungsversuchen (n = 135) (5). Dies entspricht nicht dem erwarteten Unterschied, da mit zunehmender Therapieresistenz die Responsewahrscheinlichkeit auf einen neuen Behandlungsversuch sinkt. Die Effekte der Subgruppenanalyse sind am ehesten zufallsbedingt bei einer kleinen Stichprobe.

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.

Aufgrund der charakteristischen Nebenwirkungen von Esketamin, insbesondere der Dissoziation, ist eine funktionelle partielle Entblindung der Studienteilnehmer wahrscheinlich. Diese wurde in den TRANSFORM-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. Dies stellt insbesondere in Hinblick auf den Erhaltungszeitraum (sechs Monate) ein ungelöstes Problem dar.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine Daten zum Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT vorlegen kann. Dieser Einschätzung schließt sich der pU an. [IQWiG Dossierbewertung, S. 11–12]

Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass keine geeigneten Studien vorliegen, um Esketamin mit einer etablierten Therapiealternative zu vergleichen. Es bleibt unklar, welchen Zusatznutzen die Gabe von Esketamin zusätzlich zur übrigen Therapie im Vergleich zu den Therapieoptionen im Sinne der ZVT, insbesondere einer Aufdosierung oder Kombination oraler Antidepressiva oder der zusätzlichen Gabe (Augmentation) von Lithium oder Quetiapin hat. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer „Add-on“-Therapie mit Esketamin, zusätzlich zu SSRI oder SNRI, erscheint im untersuchten Zeitraum von vier Wochen bei TRD insgesamt ungünstig. Eine Aussage zur Langzeitverträglichkeit, insbesondere auch zu Toleranzeffekten und dem Missbrauchspotenzial, ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Das neuartige Wirkprinzip von Esketamin führt zu einem raschen Wirkungseintritt. Ein diesbezüglicher Zusatznutzen ist nicht auszuschließen, 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 bei Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode einer Major Depression, die auf mindestens zwei unterschiedliche Antidepressiva nicht angesprochen haben, **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C: Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: A systematic literature search and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2018; 79.
2. 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.
3. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf (letzter Zugriff: 10. Juni 2021). London, 30. Mai 2013.
4. Heerlein K, Young AH, Otte C et al.: Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Baseline patient characteristics. *J Affect Disord* 2021; 283: 115-122.
5. 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: 428-438.
6. 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: 121-141.
7. 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.
8. Cohen J: Statistical power analysis für the behavioral sciences: <http://www.utstat.toronto.edu/~brunner/oldclass/378f16/readings/CohenPower.pdf> (letzter Zugriff: 10. Juni 2021). Second Edition: Lawrence Erlbaum Associates (Hrsg.), 1988.
9. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al.: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357-1366.