

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

**Esketamin
Neubewertung nach Fristablauf: Depression,
therapieresistent, in Kombination mit SSRI
oder SNRI)**

Berlin, den 06. Juli 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Esketamin (Neubewertung nach Fristablauf: Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1573,

Auftrag: A23-18, Version 1.0, Stand: 12.06.2023:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6457/2023-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Esketamin_D-930.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-03-15-D-930:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/931>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Bewertung der AkdÄ.....	5
Studie	7
Studiendauer und Einschluss-/Ausschlusskriterien	7
Bewertung der AkdÄ.....	7
Subgruppenanalysen	8
Statistische Auswertung und Verzerrungspotential.....	8
Bewertung der AkdÄ	8
Endpunkte.....	9
Mortalität.....	9
Morbidität.....	9
Schaden.....	10
Bewertung der AkdÄ.....	10
Weitere Kommentare.....	11
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Bewertung des IQWiG	12
Bewertung der AkdÄ.....	13
Fazit	14
Literaturverzeichnis	15

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-Isloxazol-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). Außerdem besteht eine Zulassung zur akuten Kurzzeitbehandlung depressiver Symptome, die nach ärztlichem Urteil einem psychiatrischen Notfall entsprechen, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für Esketamin bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 19.08.2021 eine Befristung des Beschlusses für die therapieresistente Depression bis zum 15.06.2023 aus (1).

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf legt der pU die Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD vor.

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. I.5–I.6; S. I.12–I.13]

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none">• einer Augmentation mit Lithium^d oder Quetiapin retard^d• einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum^d• einer elektokonvulsiven Therapie• einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
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.
c. Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann, ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend.
d. als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie
SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Bewertung der AkdÄ

Die vom G-BA festgelegte ZVT ist nachvollziehbar und entspricht den relevanten nationalen und internationalen Leitlinien.

Ein (zweifaches) Versagen einer antidepressiven Medikation in der Behandlung einer depressiven Episode ist häufig. Gemäß metaanalytisch aufbereiteter Studienlage und der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Depression (2) stehen für diese Situation mehrere pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, die vom G-BA zutreffend zusammengefasst wurden (Augmentation mit Lithium, Augmentation mit Quetiapin retard, Kombination zweier Antidepressiva [wobei nur bestimmte Antidepressiva-Kombinationen empfehlenswert sind] oder Elektrokonvulsionstherapie [EKT]). Der G-BA legte fest, dass die Auswahl „nach ärztlicher Maßgabe“ erfolgen soll (3). Dies entspricht der Behandlungsrealität und der Tatsache, dass (abgesehen von den unterschiedlichen Kontraindikationen gegen die verschiedenen Optionen) keine evidenzbasierten Auswahlkriterien oder spezifischen Responseprädiktoren bekannt sind.

Der pU und das IQWiG identifizierten (nur) eine Studie zur Beantwortung der Frage nach dem Zusatznutzen (ESCAPE-TRD). Das IQWiG kam in seiner Dossierbewertung zu der Einschätzung, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da nicht gewährleistet sei, dass die Beschränkung des Vergleichsarms in der Studie auf eine Augmentation mit Quetiapin retard

in adäquater Weise einer Umsetzung der G-BA-Vorgabe zur ZVT, nach der die Vergleichstherapie „nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung folgender Optionen“ zu erfolgen habe, entspricht.

Entscheidend ist hier insbesondere, ob die Vorgabe der ZVT des G-BA so zu verstehen ist, dass eine der genannten Optionen als ZVT ausreichend ist, oder ob die ZVT in einer Auswahl aus mehreren Optionen besteht. Die Formulierung „nach ärztlicher Maßgabe“ weist darauf hin, dass der G-BA in einer ZVT eine Auswahl zwischen mehreren Optionen sieht. Der Bewertung des IQWiG ist daher prinzipiell zu folgen.

Eine Auswahl der Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe schließt ein doppelblindes Design aus. Ein solches wäre kaum umsetzbar, da die verschiedenen in Betracht kommenden Optionen sehr unterschiedliche Behandlungsmaßnahmen erfordern (etwa regelmäßige Lithiumspiegelbestimmungen bei einer Lithiumaugmentation oder wiederkehrende Kurznarkosen bei einer EKT). Da die Studie ESCAPE-TRD aber nicht verblindet durchgeführt wurde, hätte dies einer Umsetzung der ZVT im Sinne einer Auswahl aus mehreren Optionen nicht im Wege gestanden.

Der pU argumentiert, dass das gewählte Design einer Single-Komparator-Studie insbesondere deswegen eine angemessene Umsetzung der ZVT-Vorgabe sei, da keine etablierten, wissenschaftlich evidenzbasierten oder in Leitlinien empfohlenen Auswahlkriterien zwischen den verschiedenen vom G-BA benannten Optionen bestehen. Diese Aussage ist zunächst zutreffend.

Beim systematischen, metaanalytischen Vergleich der Zugabe von Lithium, Quetiapin und anderer atypischer Neuroleptika (second-generation antipsychotics, SGA) sowie Esketamin zu einem unzureichend wirksamen Antidepressivum (4) schnitt – jeweils im Vergleich zu einer Placebozugabe – eine Lithiumaugmentation mit einer NNT von 5 (95 % Konfidenzintervall [CI] 4–10) am besten und deutlich besser als eine Quetiapinaugmentation (13 (95 % CI 8–42) ab. Vier andere SGA schnitten besser, zwei weitere schlechter als Quetiapin ab (alle sechs aber ebenfalls schlechter als Lithium; alle SGA außer Quetiapin wären in Deutschland für die hier untersuchte Indikation off-label). Auch eine Esketaminaugmentation schnitt schlechter als eine Lithiumaugmentation ab 7 (95 % CI 5–10).

Dem gegenüber steht eine Studie, in der durch randomisierte Zuteilung direkt eine Lithium- mit einer Quetiapinaugmentation verglichen wurde (4). In dieser großen Studie zeigten sich keine klaren Unterschiede zwischen der Quetiapinaugmentation und der Lithiumaugmentation mit tendenziellen Vorteilen für die Quetiapinaugmentation (5).

Für die EKT kann diskutiert werden, ob sie den pharmakologischen Alternativen in ihrer Wirksamkeit überlegen ist. Der größte Teil der EKT-Studien, die mit einer aktiven Behandlung vergleichen, kontrollierten gegen eine Antidepressiva-Monotherapie, wie sie in der vorliegenden Fragestellung nicht in Betracht kommt, und/oder haben methodische Limitationen (die EKT-Studien sind zu einem großen Teil alt und damit aus einer Zeit, in der nicht die heute gültigen methodischen Standards galten). Entscheidender ist aber, dass es nicht der Versorgungsrealität entsprechen würde anzunehmen, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie ESCAPE-TRD im klinischen Behandlungsalltag eine EKT er-

halten hätten. Hiergegen sprechen Aufwand, Verfügbarkeit, Vorbehalte gegen diese Behandlungsmethode und dass in den meisten Leitlinien einschließlich der deutschen NVL Depression (2) die EKT erst bei einem höheren Grad von Therapieresistenz empfohlen wird, als er in der Studie ESCAPE-TRD vorlag.

Zusammengefasst stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu, dass die ZVT nicht gemäß den Vorgaben des G-BA umgesetzt wurde. Aus den dargelegten Gründen ist aber nicht zwingend zu schließen, dass die Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD hierdurch so systematisch verzerrt (etwa zugunsten des Esketamin-Arms) oder systematisch in ihrer Übertragbarkeit auf die klinische Versorgung beeinträchtigt sind, dass die Studie gänzlich unberücksichtigt bleiben muss. Vielmehr resultiert hieraus eine höhere Unsicherheit der aus der Studie zu ziehenden Schlussfolgerungen.

Studie

Studiendauer und Einschluss-/Ausschlusskriterien

In die jetzt vorgelegte Studie ESCAPE-TRD wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis einschließlich 74 Jahren eingeschlossen, die die DSM-V-Diagnosekriterien einer Major Depressive Disorder (MDD) ohne psychotische Symptome erfüllen sowie zusätzlich

- ein IDS-C30-Wert von ≥ 34 , entsprechend einer moderaten bis schweren Depression,
- Behandlungsresistenz, definiert als Nicht-Ansprechen auf mindestens zwei vorangegangene Behandlungen mit Antidepressiva, einschließlich eines SSRI oder SNRI in adäquater Dosierung und Dauer (≤ 25 % Verbesserung der Symptome).

Erlaubte Begleittherapien waren u. a. Benzodiazepine und Schlafmittel. Nicht erlaubt waren u. a. Lithium, Schilddrüsenhormone zur Behandlung von Depressionen, Ketanserin, Johanniskraut, CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren sowie Arzneimittel, die ein Elektrolyt-Ungleichgewicht oder eine QT-Verlängerung verursachen.

Der MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)-Gesamtscore betrug 31 Punkte und war 4–6 Punkte niedriger als in den Studien zur Akutbehandlung. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer hatte zwei bis fünf vorangehende depressive Episoden. Etwa ein Drittel der Studienteilnehmenden war männlich.

Bewertung der AkdÄ

Die Studie ESCAPE-TRD weist mit einer Akuttherapie von acht Wochen und einer sich anschließenden Erhaltungstherapie von 24 Wochen (und einer hierauf folgenden zweiwöchigen Nachbeobachtung) eine adäquate Studiendauer auf, die es auch ermöglicht zu untersuchen, inwieweit es in dem Behandlungsarmen zu frühen Rückfällen kommt. Die Behandlungsdauer der Studie ist länger, als die der meisten Studien zur Akutbehandlung einer depressiven Episode (etwa mit Antidepressiva).

Die Ein- und Ausschlusskriterien für eine Studie der Phase III B sind insgesamt nachvollziehbar und akzeptabel. Sie entsprechen der Guideline der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (6).

Die Vielzahl der psychiatrischen und kardiovaskulären Ausschlusskriterien bedeuten allerdings eine gewisse Einschränkung der Übertragbarkeit auf den derzeitigen Versorgungskontext. Weiterhin beschränken die Einschlusskriterien die Teilnahme an der Studie ESCAPE-TRD auf Patientinnen und Patienten unter 75 Jahre. Dies ist bei der Übertragung der Ergebnisse der Studie zu beachten. Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie (7) zeigte keinen signifikanten Effekt auf die Depression im Alter durch Esketamin.

Ansonsten ist die Studienpopulation repräsentativ, etwa hinsichtlich eines Anteils an weiblichen Studienteilnehmerinnen von zwei Dritteln (entspricht der Epidemiologie der Depression), des Alters, des Ersterkrankungsalters, der Vorbehandlungen und der bisherigen Anzahl depressiver Episoden. Die durchschnittliche Dauer der aktuellen depressiven Episode ist mit circa 66 Wochen hoch, aber nicht atypisch. Auch die Depressionsschwere zu Behandlungsbeginn, gemessen mit der MADRS, ist repräsentativ.

Subgruppenanalysen

Es wurden zahlreiche Subgruppenanalysen durchgeführt: Geschlecht, Alter, Krankheitschwere gemäß MADRS-Gesamtscore, geografische Region, Anzahl der Vortherapien, auf die der/die Studienteilnehmer/in nicht angesprochen hat, Wirkstoffklasse des bereits bestehenden oralen Antidepressivums.

Diese sind klinisch relevant. Ängstliche, atypische und melancholische Depression wurden in dieser Studie nicht untersucht.

Statistische Auswertung und Verzerrungspotential

Bewertung der AkdÄ

Während die NVL Depression für die in der Studie ESCAPE-TRD untersuchte Behandlungssituation eine Quetiapinaugmentation, eine Lithiumaugmentation und eine Antidepressiva-Kombination nur mit einer „Sollte“-Empfehlung anrät, wird eine Psychotherapie mit dem höchsten Empfehlungsgrad („Soll“) empfohlen. Der Kritik des IQWiG daran, dass unbekannt ist, wie viele Patientinnen und Patienten in den beiden Behandlungsarmen der Studie eine Psychotherapie durchführten (und welche Form und welche Intensität der Psychotherapie), ist daher zuzustimmen. Bei einer Ungleichverteilung auf die beiden Studienarme könnten die Ergebnisse potenziell erheblich verzerrt sein. Aus der fehlenden Information resultiert also eine zusätzliche Unsicherheit in der Ergebnisbewertung.

Ferner ist von einer Verzerrung der Studienergebnisse durch Erwartungseffekte auf Seiten der Studienteilnehmenden und der Untersucher auszugehen. Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt, was angesichts der unterschiedlichen Applikationsformen der beiden Behandlungen (Nasenspray vs. Kapseln) einen erhöhten Aufwand erfordert hätte. Eine Verblindung wäre auch weitgehend daran gescheitert, dass Esketamin-Nasenspray bei fast allen Patientinnen und Patienten rasch sehr charakteristische Nebenwirkungen, etwa in Form dissoziativer Symptome, hervorruft, die unmittelbar zu einer Entblindung führen würden (in einigen Studien mit Esketamin oder Ketamin wurde daher ein Benzodiazepin als Vergleich gewählt, was diese Schwierigkeit aber nur partiell zu mindern vermag). Gerade in der Depressionsbehandlung ist ein besonders hoher Placeboeffekt deutlich belegt,

und es ist anzunehmen, dass dieser in der Kenntnis, dem neuartigen Wirkstoff mit seinem neuen Wirkmechanismus und seine andersartigen Applikationsform zugelassen worden zu sein, besonders hoch ausfällt. Die spezifischen, zum Teil sehr eindrucksvollen Nebenwirkungen (Dissoziationen, Wahrnehmungsverzerrungen) verstärken den Placeboeffekt. Die Tatsache, dass die Beurteilung der Depressionsschwere mit der MADRS durch das Studienpersonal verblindet erfolgte, kann diese Verzerrung nur geringfügig abschwächen, da der patientenseitige Placeboeffekt erhalten bleibt und zudem in der Realität primär verblindete Rater häufig rasch erblindet werden, weil Studienteilnehmende Antworten geben wie „In den Stunden nach dem Nasenspray lässt mein Grübeln nach“.

Endpunkte

Das IQWiG geht davon aus, dass in der Studie ESCAPE-TRD die ZVT nicht adäquat umgesetzt wurde und somit keine geeignete Studie zur Beurteilung vorliegt. In seiner Dossierbewertung stellt das IQWiG zwar Ergebnisse der Studie vor, bezieht diese aber aus dem genannten Grund nicht in seine Bewertung ein.

Mortalität

In der Studie ESCAPE-TRD verstarb ein Studienteilnehmer/eine Studienteilnehmerin mit kardiovaskulären Risikofaktoren aus unbestimmter Ursache im Esketamin-Arm und ein Studienteilnehmer/eine Studienteilnehmerin aufgrund eines Schlaganfalls im Quetiapin-retard-Arm. Beide Ereignisse wurden vom Studienarzt/von der Studienärztin als nicht mit dem Studienarzneimittel in Verbindung stehend eingestuft (Modul 4A).

Morbidität

Entsprechend der deskriptiven Darstellung des IQWiG ergeben sich für Esketamin in Bezug auf die Morbidität:

Vorteile zu Woche 8 und Woche 32 bei den Endpunkten

- Remission (MADRS),
- Ansprechen (MADRS),
- allgemeine depressive Symptomatik (Patient Health Questionnaire – 9 [PHQ-9] und Quality of Life in Depression Scale [QLDS]),
- Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (psychischer Summenscore des Short Form-36 Health Survey Version 2 [SF-36v2]) sowie

Vorteile zu Woche 32 bei den Endpunkten

- funktionale Remission (Sheehan Disability Scale [SDS]),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore des SF-36v2).

Schaden

Entsprechend der deskriptiven Darstellung des IQWiG ergeben sich in Bezug auf den Schaden:

Nachteile bei den Endpunkten,

- Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC], unerwünschte Ereignisse [UE]) und
- psychiatrische Erkrankungen (SOC, UE).

Die Gesamtrate der UE war mit 91,9 % der Studienteilnehmenden im Esketamin-Arm höher als im Quetiapin-retard-Arm mit 78,0 %. Allerdings handelte es sich bei Esketamin zu über 80 % um transiente UE am Tag der Anwendung, wie Somnolenz, Dissoziation und Sedierung.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigten die Studienergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Esketamin und Quetiapin retard.

Unter Esketamin traten die schon bekannten spezifischen UE auf, eine Blutdruckerhöhung von ca. 12 mm Hg systolisch und 8 mm Hg diastolisch, die sich in ca. 1,5 Stunden zurückbilden sowie das Auftreten von Dissoziation.

Ein Nachteil der Behandlung mit Quetiapin retard ist die erhebliche Gewichtszunahme, vermutlich verbunden mit einer metabolischen Störung, sowie die unerwünschte Sedierung.

Therapieabbrüche unter einer Behandlung mit Esketamin waren signifikant seltener als unter einer Therapie mit Quetiapin.

Bewertung der AkdÄ

Die vorliegenden Endpunkte beinhalten klinisch relevante Angaben, etwa zur Depressionschwere, Remissionsrate, Responderate, Lebensqualität, funktionalen Remission, zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten oder UE.

In den Endpunkten zur klinischen Symptomatik schneidet die Esketamin-Gruppe fast durchgehend (statistisch signifikant) besser ab als die Gruppe mit der Quetiapinaugmentation. Die Unterschiede in den wichtigsten Parametern erreichen auch eine Größenordnung, die als klinisch relevant zu bezeichnen ist. Dies gilt auch für den primären Zielparameter Remissionsrate zu Woche 8 (39,3 % vs. 23,8 %). Zu beachten ist aber, dass aufgrund der fehlenden Verblindung von einer Verzerrung zugunsten des Esketamin-Arms auszugehen und aus den oben genannten Gründen (unzureichende Umsetzung der ZVT; fehlende Angaben zur Psychotherapie in den beiden Behandlungsarmen) eine deutliche Unsicherheit der Ergebnisse anzunehmen ist.

Unter relativierender Beachtung der genannten Verzerrung sowie Unsicherheit der Studienergebnisse ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis insgesamt günstig. Den oben genannten Wirksamkeitsvorteilen steht zwar eine höhere Rate an (irgendwelchen) UE gegenüber (91,9 % aller Studienteilnehmenden vs. 78,0 %), bei den SUE einschließlich den Todesfällen gibt es aber keine Unterschiede und die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen ist wie bereits oben ausgeführt im Quetiapin-retard-Arm sogar höher (11 % vs. 4,2 %; $p = 0,002$).

Eindeutig höhere Nebenwirkungen gibt es aber bei den Esketamin-typischen Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwindel, Dissoziation, Parästhesien, „psychiatrische“ Nebenwirkungen und Nebenwirkungen des Nervensystems, aber auch Übelkeit und Erbrechen. Hier ist aber typischerweise davon auszugehen, dass diese Nebenwirkungen nur kurzzeitig nach der Applikation des Nasensprays anhielten, und sie führten offensichtlich nicht zu einer erhöhten Abbruchrate, weshalb das Nutzen-Risiko-Verhältnis, wie bereits genannt, als günstig bewertet wird.

Die UE sind überwiegend schnell reversibel und beherrschbar. Das Suizidrisiko unter und nach der Therapie bedarf der weiteren Überprüfung.

Für Esketamin ist nach wie vor das Missbrauchspotenzial nicht endgültig geklärt. Ebenso bedarf das Auftreten von Zystitiden der weiteren Beobachtung.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist angesichts der Schwere der Erkrankungen als günstig anzusehen. Ein Vorteil gegenüber Quetiapin retard besteht in der geringeren andauernden Sedierung und in Bezug auf Gewichtszunahme und metabolische Störung.

Die geringe Effektstärke gegenüber Quetiapin retard und die Tatsache, dass es sich bei ESCAPE-TRD um eine einzelne und offene Studie handelt, die zudem – soweit bekannt – bislang nicht in einem Peer-review-Journal publiziert wurde, stellen eine deutliche Einschränkung dar.

Größere Abweichungen zeigten sich in Bezug auf die geografische Region. Dementsprechend gilt die Wirksamkeit bei japanischen und chinesischen Patienten nicht mehr als belegt (siehe Fachinformation (8)).

Relevanter für den hiesigen Versorgungskontext sind die beobachteten signifikanten Interaktionen bez. der Wirksamkeit (gemessen mit MADRS) und der Substanzklasse des bereits bestehenden oralen Antidepressivums: Ansprechen, Remission und Zeit bis zur ersten Remission. Esketamin scheint in Kombination mit einem SNRI besser zu wirken als Quetiapin retard, jedoch kaum besser in Kombination mit einem SSRI.

Weitere Kommentare

In der Studie ESCAPE-TRD, der bisher einzigen seit dem ersten Verfahren zur frühen Nutzenbewertung vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie (RCT) zur Erhaltungstherapie, werden in der Dossierbewertung des IQWiG bez. des primären Endpunktes Morbidität folgende Ergebnisse dargestellt (s. IQWiG-Dossierbewertung Tabelle 12): [IQWiG Dossierbewertung, S. I.37, Tab. 12]

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI/SNRI vs. Quetiapin retard SSRI/SNRI

Morbidität: Remission (MADRS) ^b	Esketamin + SSRI/SNRI		Quetiapin retard + SSRI/SNRI		Esketamin + SSRI/SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI/SNRI RR (95 % Konfidenzintervall); p-Wert ^a
	N	Patientinnen/Patienten mit Ereignis; n (%)	N	Patientinnen/Patienten mit Ereignis; n (%)	
Woche 8	336	132 (39,3)	340	81 (23,8)	1,66 [1,31-2,09] < 0,001
Woche 32	336	232 (60,7)	181	153 (45)	1,35 [1,17-1,57] < 0,001

a: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; stratifiziert nach Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die die Patientinnen/Patienten nicht angesprochen haben

b: Definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12 ;

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor; SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor

Daraus lassen sich nachstehend angeführt die Werte zur absoluten Risikoreduktion (ARR) sowie zur Number needed to treat (NNT) für Esketamin ermitteln (nach (9)).

Tabelle 3: Morbidität – absolute Risikoreduktion + Number needed to treat – Esketamin + SSRI/SNRI

Morbidität: Remission (MADRS)	Esketamin + SSRI/SNRI	
	Woche 8	Woche 32
Wahrscheinlichkeit des Ergebnisses in der Kontrollgruppe (CER)	0,238 (24 %)	0,45 (45 %)
Wahrscheinlichkeit des Ergebnisses in der Experimentalgruppe (EER)	0,393 (39 %)	0,607 (61 %)
Prävalenz (PR)	0,315 (32 %)	0,528 (53 %)
relative Risikoreduktion (RRR)	-0,651 (-65 %)	-0,349 (-35 %)
absolute Risikoreduktion (ARR)	-0,155 (-15 %)	-0,157 (-16 %)
Number needed to treat (NNT)	-6,452	-6,369

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bewertung des IQWiG

Das IQWiG sieht keinen Zusatznutzen mit der Begründung, dass die ZVT in der Studie ESCAPE-TRD nicht umgesetzt wurde. Die Begründung zur Eignung einer Single-Komparator-Studie mit einer Augmentation mit Quetiapin retard als ZVT sei nicht ausreichend. Es wird bemängelt, dass keine ausreichenden Informationen vorliegen

- wie viele Patientinnen und Patienten bereits eine Kombinationstherapie mit einem zweiten Antidepressivum hatten,
- für wie viele auch eine EKT als geeignete Therapieoption betrachtet wurde,
- wie hoch die Inanspruchnahme psychotherapeutischer Behandlung war und ob sie in beiden Studienarmen gleich war. Sie sei außerdem von der Verfügbarkeit sowie den örtlichen Kapazitäten abhängig gewesen.

Eine Bewertung der vorgelegten Studienergebnisse erfolgt daher nicht. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.22]

Bewertung der AkdÄ

Die Berücksichtigung aller Therapieoptionen einschließlich EKT, Wechsel der antidepressiven Monotherapie und Kombinationstherapie mit Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon würde eine Verkomplizierung von Studiendesigns und Umsetzbarkeit der Studie in einem Ausmaß bedeuten, dass unsicher ist, ob eine solche Studie überhaupt durchführbar wäre. Bezüglich einzelner Therapieoptionen ist zu beachten:

In den Tragenden Gründen zum Beschluss der frühen Nutzenbewertung (Erstbewertung) von Esketamin (therapieresistente Depression) des G-BA vom August 2021 wird Folgendes festgestellt:

- EKT ist auf Basis der Leitlinienempfehlungen sowie der Stellungnahmen als nachrangige Option gegenüber Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen und werde in der Versorgungsrealität im Vergleich zu den anderen Optionen nur selten durchgeführt.
- Verfügbarkeitsaspekte spielen insbesondere für EKT und die repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) in der Versorgung eine nicht zu unterschätzende Rolle.
- Ein Switch ist als nachrangig gegenüber den genannten Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen. (10)

Vor diesem Hintergrund ist die Entscheidung des pU die Augmentation mit Quetiapin retard als ZVT auszuwählen nachvollziehbar; die Studie ESCAPE-TRD sollte nach Auffassung der AkdÄ zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Ketamin (off-label) und Esketamin repräsentieren das erste relevante neue antidepressive Wirkprinzip seit Einführung von Imipramin im Jahre 1957. In den Studien zur Krisenintervention und zur Kurzzeitbehandlung der therapieresistenten Depression wurde die Wirksamkeit des Prinzips und der rasche Wirkungseintritt bestätigt (11). Die Studie ESCAPE-TRD belegt nun auch eine Langzeitwirkung der Augmentation. Sie zeigte einen weitgehend konsistenten Vorteil von Esketamin-Nasenspray gegenüber einer Augmentation mit Quetiapin retard bei einem insgesamt günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis (siehe oben). Allerdings ist der Vorteil nur gering.

Aus den oben im Detail genannten Gründen ist aber aufgrund der fehlenden Verblindung und der Esketamin-spezifischen Nebenwirkungen von einer Verzerrung der Studienergeb-

nisse zugunsten des Esketamin-Arms sowie aufgrund fehlender Angaben zur Psychotherapie und einer unzureichenden Umsetzung der ZVT von einer erhöhten Unsicherheit der Ergebnisse auszugehen.

Zusammenfassend sieht die AkdÄ für Esketamin einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Fazit

Die AkdÄ sieht für Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, gegenüber der ZVT einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4982/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 28. Juni 2023). Berlin, August 2021.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie: Unipolare Depression: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/pdf/depression-vers3-1-lang.pdf> (letzter Zugriff: 27. Juni 2023). AWMF-Reg-Nr.: nvl-005. – Langfassung, Version 3.1: ÄZQ 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V – Vorgang: 2023-B-141-z Esketamin: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6459/2023-03-15_Informationen-zVT_Esketamin_D-930.pdf (letzter Zugriff: 27. Juni 2023). Berlin, Mai 2023.
4. Vazquez GH, Bahji A, Undurraga J et al.: Efficacy and tolerability of combination treatments for major depression: antidepressants plus second-generation antipsychotics vs. esketamine vs. lithium. *J Psychopharmacol* 2021; 35: 890-900.
5. Bauer M, Dell'osso L, Kasper S et al.: Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013; 151: 209-219.
6. 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: 27. Juni 2023). EMA/CHMP/185423/2010 Rev. 2. London, 30. Mai 2013.
7. 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.
8. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung". Stand: Dezember 2022.
9. <https://www.gesundheit.uni-hamburg.de/workshops/online-ebn-lernprogramm/online-rechner.html>. Letzter Zugriff: 28. Juni 2023.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7780/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_TrG.pdf (letzter Zugriff: 28. Juni 2023). Berlin, August 2021.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 1168 Esketamin (Major Depression, psychiatrischer Notfall) - Addendum zum Auftrag A21-25; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A21-91 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4763/2021-08-19_Addendum-IQWiG_Esketamin_D-659.pdf (letzter Zugriff: 27. Juni 2023). Köln, 29. Juli 2021.