

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de esketamina (Spravato®) en trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento

IPT, 17/2022 V2

Fecha de publicación: 16 de diciembre de 2022†

El trastorno depresivo mayor (TDM) es la enfermedad mental más frecuente y es una de las principales causas mundiales de años vividos con discapacidad (1). La quinta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-5) define el episodio depresivo mayor como un período de al menos 2 semanas consecutivas con presencia casi diaria de al menos cinco de los nueve síntomas siguientes; al menos uno de los síntomas debe ser estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o placer:

- (1) ánimo deprimido
- (2) pérdida de interés o placer
- (3) insomnio o hipersomnia
- (4) cambio en el peso o apetito
- (5) retraso psicomotor o agitación
- (6) fatiga o pérdida de energía
- (7) sentimientos de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada
- (8) disminución de la capacidad de concentración
- (9) pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, intento de suicidio.

Los episodios depresivos se clasifican en leves, moderados y graves basándose en el número, tipo e intensidad de los síntomas y en el grado de deterioro funcional (2). A pesar de que un primer episodio depresivo puede tener remisión espontánea, el pronóstico a largo plazo es variable en las depresiones moderadas y graves, con tasas de recaída y recurrencia altas (50 al 90 %) en los pacientes con antecedentes de episodios depresivos anteriores. Con cada nuevo episodio el curso de la enfermedad empeora y se vuelve crónico (3). A efectos de metodología y diseño de estudios de investigación, se considera remisión a la ausencia de síntomas depresivos o situación clínica donde solo permanecen signos mínimos de enfermedad o la puntuación en la escala de Hamilton para la depresión es menos de 7 o la puntuación en el Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) es de 4 o menos (4). La tasa de remisión tras los dos primeros tratamientos farmacológicos es alrededor del 50 % (36,8% con el primer tratamiento y 30,6% con el segundo tratamiento). Después, la probabilidad de remisión es mucho menor (aproximadamente del 13% después del tercer y del cuarto tratamiento) (5). Aunque no existe consenso sobre la definición de la depresión resistente al tratamiento (DRT), normalmente se considera que existe resistencia al tratamiento cuando el paciente no responde a al menos dos tratamientos antidepresivos de diferentes clases, a una dosis correcta y por un periodo de tiempo adecuado (6, 7). En comparación con pacientes con TDM sin resistencia al tratamiento, los pacientes con DRT presentan una menor calidad de vida, mayor discapacidad funcional y laboral y mayor utilización de recursos sanitarios (7).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la proporción de la población mundial con depresión en 2015 era del 4,4% (322 millones de personas, de las cuales 40,2 millones correspondían a Europa), siendo más común en mujeres (5,1%) que en hombres (3,6%) (8). En España, la prevalencia-año (prevalencia en los últimos 12 meses) del episodio depresivo mayor se ha estimado en un 3,9%, con 2,1% en varones y 5,6% en mujeres y la prevalencia-vida (prevalencia a lo largo de la vida) en un 10,5%, con 6,2% en varones y 14,4% en mujeres (9). La depresión mayor está asociada aun exceso de mortalidad, se estima que hay una reducción de la esperanza de vida de 14 años en los hombres y de 10 años en las mujeres. Es la enfermedad mas relacionada con la conducta suicida, se estima que un 4-5% de los pacientes depresivos mueren por suicidio y que por cada paciente que se suicida 20 lo intentan (10, 11, 12).

Los objetivos del tratamiento antidepresivo (AD) son conseguir la remisión de los síntomas, recuperar la funcionalidad, prevenir las recaídas y reducir la mortalidad por sus complicaciones, como el suicidio (13). Las guías clínicas de manejo terapéutico del TDM ofrecen diferentes recomendaciones terapéuticas para el tratamiento de la DRT, entre las que se incluyen alternativas farmacológicas, de neuromodulación (terapia electro-convulsiva, estimulación magnética transcraneal, estimulación del nervio vago, estimulación cerebral profunda, etc.) así como abordajes psicoterapéuticos (terapia cognitivo-conductual, terapia interpersonal, entre otras) y en especial la combinación de estas alternativas (14, 15).

## ESKETAMINA (SPRAVATO®) (16)

Esketamina intranasal (Spravato®) ha sido autorizada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), en adultos que no han respondido al menos a dos tratamientos diferentes con antidepresivos en el episodio depresivo moderado o grave actual.

Se presenta en forma de solución para pulverización nasal. El pulverizador nasal es un dispositivo de un solo uso que administra un total de 28 mg de esketamina intranasal en dos pulverizaciones (una por fosa nasal).

Está diseñado para su administración por el propio paciente bajo la supervisión directa de un profesional sanitario. Una sesión de tratamiento consiste en la administración nasal de esketamina y un periodo de observación tras la administración. Tanto la administración como la observación posterior deben realizarse en un entorno clínico adecuado.

La posología varía en función de la edad y de la fase de tratamiento (inducción o mantenimiento). Al final de la fase de inducción se deben evaluar los efectos del tratamiento para determinar la necesidad de continuarlo y reexaminarlo periódicamente. Una vez que mejoren los síntomas depresivos, se recomienda el tratamiento durante al menos 6 meses. Para evitar náuseas y vómitos, se aconseja no beber 30 minutos antes ni comer 2 horas antes de la administración del medicamento. Tampoco se deben emplear corticoides nasales ni descongestivos nasales en la hora previa a la administración.

La dosis recomendada en adultos < 65 años en la fase de inducción (semanas 1-4) es de una dosis inicial (día 1) de 56 mg y posteriormente 56 mg u 84 mg dos veces por semana. En la fase de mantenimiento, en las semanas 5 a 8 se recomienda 56 mg u 84 mg una vez por semana y desde la semana 9, 56 mg u 84 mg cada dos semanas o una vez por semana.

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 08 de abril de 2021.

La dosis recomendada en adultos  $\geq 65$  años en la fase de inducción (semanas 1-4) es de una dosis inicial (día 1) de 28 mg y posteriormente 28, 56 mg u 84 mg dos veces por semana. En la fase de mantenimiento, en las semanas 5 a 8 se recomienda 28 mg, 56 mg u 84 mg una vez por semana y desde la semana 9 28 mg, 56 mg u 84 mg cada dos semanas o una vez por semana. En este grupo de edad todos los cambios de dosis deben hacerse en incrementos de 28 mg.

### Farmacología (16)

Esketamina, el enantiómero S de la ketamina racémica, es un antagonista no selectivo y no competitivo del receptor de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), un receptor ionotrópico de glutamato. Se postula que su mecanismo de acción obedece al antagonismo del receptor de NMDA. Esto conllevaría un incremento transitorio de la liberación de glutamato, que aumentaría la estimulación del receptor de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Como consecuencia, se potenciaría la señalización neurotrófica que podría contribuir al restablecimiento de la función sináptica en las regiones cerebrales implicadas en la clínica depresiva que caracteriza el TDM. La modulación de la neurotransmisión dopaminérgica en los circuitos cerebrales vinculados a los fenómenos de recompensa, placer y motivación puede también contribuir a la respuesta terapéutica con esketamina y a la mejora de síntomas como la anhedonia.

### Eficacia (16, 17)

El desarrollo clínico de esketamina intranasal para la indicación mencionada incluyó 5 ensayos clínicos de fase III: tres ensayos a corto plazo (TRD3001, TRD3002, TRD3005), entre los que se incluyó un estudio en pacientes de  $\geq 65$  años (TRD3005); un ensayo de prevención de recaídas (TRD3003) y un ensayo abierto de larga duración de seguridad (TRD3004). En todos los ensayos se comparó esketamina intranasal combinada con un antidepresivo oral recién iniciado (un ISRS: sertralina, escitalopram o un IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada) con placebo intranasal combinado con un AD oral recién iniciado. En los ensayos se utilizó la escala MADRS, ampliamente utilizada en metodología de investigación de la depresión. Es una escala heteroaplicada de 10 ítems que evalúa síntomas cognitivos y de alteración del estado de ánimo y que tiene un rango de 0-60 puntos: considera no depresión (0-6); depresión leve (7-19) moderada (20-34) y grave (35-60)]. La reducción de al menos 2 puntos en la puntuación total de la escala MADRS frente a placebo o el tratamiento de referencia se consideró como clínicamente relevante aunque no existe consenso al respecto y el efecto podría considerarse modesto. (17, 18, 19, 20).

Los pacientes presentaban depresión moderada-grave (escala MADRS  $\geq 24$ -o 28 puntos, según el estudio) y resistencia al tratamiento definida como: falta de mejoría clínica significativa (definida para los ensayos de fase III como  $\leq 25\%$  de mejoría en la puntuación total de la escala MADRS) en el episodio depresivo en curso tras el tratamiento con al menos 2 agentes antidepresivos diferentes prescritos a dosis adecuadas, (el último de ellos con falta de mejoría clínica durante al menos 6 semanas, observada de forma prospectiva). La falta de respuesta al último AD se evaluó de forma prospectiva durante la fase de cribado/observacional, excepto en el estudio abierto a largo plazo, que utilizó confirmación retrospectiva. La falta de respuesta al antidepresivo o antidepresivos previo(s) al último para el episodio en curso se evaluó de forma retrospectiva, utilizando el Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire (MGH-ATRQ) y se confirmó con una entrevista estructurada y revisión de documentación del historial médico.

Los pacientes debían cumplir los criterios diagnósticos del DSM-5 para TDM recurrente o episodio único de TDM (en este caso la duración del episodio debía ser  $\geq 2$  años) sin síntomas psicóticos,

confirmado mediante la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional Mini (MINI por sus siglas en inglés). Además, para incluir solo pacientes con depresión moderada-grave, se requirió una puntuación total en la escala MADRS de  $\geq 28$  para los estudios TRD3001 y TRD3002 y  $\geq 24$  para el TRD3005, basado en la evaluación de un evaluador remoto e independiente en las semanas 1, 2 y 4 de la fase de cribado/observacional con una mejoría no mayor del 25% desde la semana 1 hasta la 4; en el ensayo de prevención de recaídas (TRD3003) se requirió una puntuación total de  $\geq 34$  en la escala IDS-30 (Inventory of Depressive Symptomatology -Clinician-rated, 30 items).

Los pacientes incluidos en estos ensayos tenían en su mayoría entre 18 y 64 años; uno de los estudios a corto plazo se realizó en pacientes con 65 años o más y el estudio abierto a largo plazo incluyó tanto pacientes adultos como de edad avanzada.

Las características basales de los 3 ensayos a corto plazo fueron las siguientes: 67,1% eran mujeres, 83,2% raza blanca, edad media 46,1 años, 49-61% habían fracasado a 2 AD, 24-34% habían fracasado a 3 AD, 13-17% habían fracasado a 4 o más AD. La duración del episodio de depresión en estudio era  $> 2$  años (2,2 - 4,2 años). Los principales criterios de exclusión fueron: trastornos psicóticos, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, deterioro cognitivo, ideación suicida con intento en los últimos 6 meses, abuso de sustancias e hipertensión no controlada (21, 22, 23). Aproximadamente, el 50% de los pacientes que entraron en los ensayos a corto plazo fueron considerados “fallos de screening” y no fueron aleatorizados a la fase de inducción.

La variable principal en los tres ensayos a corto plazo fue el cambio en los síntomas depresivos; para evaluarlo se midió el cambio respecto a la situación basal en la puntuación total de la escala MADRS en el día 28, valorado por evaluadores independientes y ciegos a los detalles del protocolo. Como variables secundarias se midieron la **respuesta**, definida como la reducción  $\geq 50\%$  de la puntuación total de la MADRS respecto al valor basal y la **remisión**, definida como una puntuación total de la MADRS  $\leq 12$ .

En el ensayo de prevención de recaídas la variable primaria de eficacia fue el tiempo hasta la recaída en pacientes que alcanzaban una **remisión estable**, definida como puntuación MADRS  $\leq 12$  durante al menos 3 de las 4 últimas semanas de la fase de optimización, permitiendo únicamente una desviación (puntuación MADRS  $> 12$ ) o una evaluación MADRS perdida en las semanas 13 o 14 de la fase de optimización. Se definió la variable secundaria **respuesta estable** como una reducción  $\geq 50\%$  de la puntuación total de la MADRS respecto al valor basal en cada una de las dos últimas semanas de la fase de optimización pero sin alcanzar criterios de remisión estable.

#### Resultados de eficacia en los estudios de corta duración

Todos ellos fueron estudios aleatorizados, doble-ciego, multicéntricos, de grupos paralelos, con una fase previa de cribado/observacional prospectiva de 4 semanas de duración, seguida de un periodo opcional de hasta 3 semanas para disminuir la dosis hasta la retirada del antidepresivo previo. Posteriormente, la fase de inducción doble ciego fue de 4 semanas de duración, con una fase de seguimiento post-tratamiento de hasta 24 semanas en los estudios TRD3001, TRD3002 y de hasta 2 semanas en el estudio TRD3005, en la que no se administró esketamina. Algunos de los pacientes que completaron los estudios de corta duración fueron transferidos a los ensayos de larga duración.

*Estudio TRD3002 (n=227):* estudio de dosis flexibles en pacientes adultos con DRT en el que se administró esketamina intranasal 56 mg u 84 mg (n=116) o placebo intranasal (n=111) combinados con un AD oral de nuevo inicio, dos veces a la semana. Todos los pacientes iniciaban el estudio con una dosis de 56 mg para mejorar la tolerabilidad, con la posibilidad de aumentarla a 84 mg, a criterio

clínico, en los días 4, 8, 11 o 15. Al final de las 4 semanas de tratamiento, el 66,7% de los pacientes incluidos en el grupo de esketamina intranasal + AD oral había recibido la dosis de 84 mg. Los resultados de la variable principal se muestran en la Tabla 1. Se observó un efecto estadísticamente significativo para esketamina intranasal (56 mg u 84 mg) + AD oral, con una diferencia estimada en el cambio respecto a la situación basal en la puntuación total de la escala MADRS en el día 28 comparada con placebo intranasal + AD oral de -3,5 (IC 95 %: -6,70; -0,27), mediante ANCOVA BOCF. Las tasas de respuesta y remisión (variables secundarias) se muestran en la Tabla 2.

*Estudio TRD3001 (n=346):* estudio de dosis fijas en pacientes adultos con DRT en el que se administró esketamina intranasal 56 mg (n=117), esketamina intranasal 84 mg (n=116) o placebo intranasal (n=113) dos veces a la semana, combinado con un AD oral diario de nuevo inicio. Los resultados de la variable principal se muestran en la Tabla 1. Las diferencias estimadas en el cambio medio en la puntuación total MADRS desde la situación basal hasta el día 28 entre esketamina intranasal 84 mg + AD oral y placebo intranasal + AD oral fueron -1,2 (IC 95%: -4,66; +2,32) (p=0,513), mediante el método ANCOVA BOCF. Los resultados de esketamina intranasal 84 mg + AD oral no alcanzaron significación estadística. En el caso de la dosis de 56 mg, las diferencias estimadas fueron -4,3 (IC 95 %:-7,79; -0,80) (p=0,017), mediante el método ANCOVA BOCF. Sin embargo, el diseño jerárquico no permitió evaluar el efecto del tratamiento para esketamina intranasal 56 mg + AD oral comparado con placebo intranasal + AD oral, debido a que la variable principal para la dosis de 84 mg no fue estadísticamente significativa. Las tasas de respuesta y remisión (variables secundarias) se muestran en la Tabla 2.

En los ensayos TRD3001 y TRD3002 no se observaron diferencias significativas en el inicio de la respuesta clínica (en la proporción de pacientes con al menos un 50 % de mejoría con respecto al valor basal en la puntuación total MADRS en el día 2 que se mantenía hasta el día 28, variable secundaria).

*Estudio TRD3005 (n=138):* estudio de dosis flexibles en pacientes de  $\geq 65$  años con DRT en el que se administró dosis flexibles de esketamina intranasal 28 mg, 56 mg u 84 mg (n=72) o placebo intranasal (n=66) combinados con un AD oral de nuevo inicio, dos veces a la semana. Todos los pacientes iniciaban el estudio con una dosis de 28 mg para mejorar la tolerabilidad, con la posibilidad de aumentarla, a criterio clínico, a 56 mg en el día 4 y a 84 mg, en los días 4, 8, 11 o 15. No se permitían incrementos de dosis a partir del día 15. La dosis podía disminuirse, a criterio clínico, en decrementos de 28 mg respecto a la dosis de la sesión anterior. Los resultados de la variable principal se muestran en la Tabla 1. Se observó una diferencia en la puntuación de las escala MADRS de -2,9 (IC 95 %: -6,5, 0,6), mediante ANCOVA BOCF para esketamina intranasal + AD oral comparado con placebo intranasal + AD oral, sin alcanzar significación estadística. Se observó que en pacientes  $\geq 75$  años, la diferencia en la puntuación MADRS fue de +1,3 (-8,05; +10,62), mientras que en los pacientes de 65-74 años la diferencia fue de -5,2 (-9,13;-1,26), mediante el método ANCOVA LOCF. Las diferencias en el subgrupo de pacientes 65-74 años fueron estadísticamente significativas, pero en el subgrupo de pacientes  $\geq 75$  años no fueron significativas, si bien el tamaño muestral (n=21) fue demasiado reducido para sacar conclusiones (23). Las tasas de respuesta y remisión (variables secundarias) se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 1. Resultados de eficacia principales del cambio en la puntuación total de la MADRS en ensayos clínicos de 4 semanas (ANCOVA BOCF).**

Estudio	Grupo de tratamiento <sup>1</sup>	N	Puntuación basal media (DE)	Cambio de la media de MC desde la situación basal hasta el final de la semana 4 (EE)	Diferencia media MC (IC del 95%) <sup>2</sup>
TRD3001	Esketamina intranasal 56 mg + AD oral	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8,-0,8) <sup>3</sup>
	Esketamina intranasal 84 mg + AD oral	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7, 2,3) <sup>3</sup>
	AD oral + pulverizador nasal de placebo	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Esketamina intranasal (56 mg u 84 mg) + AD oral	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7, -0,3) <sup>4</sup>
	AD oral + pulverizador nasal de placebo	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 ( $\geq 65$ años)	Esketamina intranasal (28 mg, 56 mg u 84 mg) + AD oral	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5, 0,6) <sup>3</sup>
	AD oral + pulverizador nasal de placebo	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

N= número de pacientes, DE = desviación estándar; EE = error estándar; media de MC = media de mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; AD = antidepresivo

- Administración nasal de esketamina o placebo; AD oral = AD de nuevo inicio (IRS: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina)
- Diferencia (esketamina intranasal + AD oral menos AD oral + pulverizador nasal de placebo) en el cambio de la media de mínimos cuadrados respecto al valor basal
- Estimación no sesgada de la mediana (es decir, combinación ponderada de las medias de MC de la diferencia de AD oral + pulverizador nasal de placebo) e intervalo de confianza flexible del 95 %
- Grupo de tratamiento que fue superior de forma estadísticamente significativa a AD oral + pulverizador nasal de placebo

**Tabla 2. Tasas de respuesta y remisión en los ensayos clínicos de 4 semanas (ANCOVA BOCF).**

Nº de estudio	Grupo de tratamiento <sup>1</sup>	Número de pacientes (%)					
		Tasa de respuesta <sup>2</sup>					Tasa de remisión <sup>3</sup>
		24 horas	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 4
TRD3001	Spravato 56 mg + AD oral	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + AD oral	17 (14,9%) <sup>4</sup>	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	AD oral + pulverizador nasal de placebo	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	Spravato 56 mg u 84 mg + AD oral	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	AD oral + pulverizador nasal de placebo	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 años)	Spravato 28 mg, 56 mg u 84 mg + AD oral	ND	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	AD oral + pulverizador nasal de placebo	ND	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = antidepresivo; ND = no disponible

1 Administración nasal de esketamina o placebo; AD oral = AD de nuevo inicio (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina)

2 Se definió la respuesta como la reducción  $\geq 50$  % de la puntuación total de la MADRS respecto a la basal

3 Se definió la remisión como una puntuación total de la MADRS  $\leq 12$

4 La primera dosis fue de 56 mg de esketamina intranasal + AD oral

### Resultados de eficacia en el estudio de larga duración

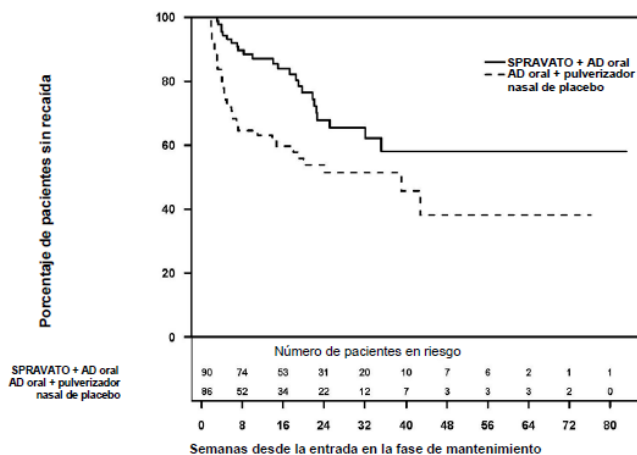
**Estudio TRD3003 (n=297):** estudio de prevención de recaídas, aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, con diseño de retirada aleatorizada, para evaluar el mantenimiento del efecto en pacientes con DRT que habían alcanzado remisión estable (análisis principal) o respuesta estable (análisis secundario) tras una fase de inducción y optimización con esketamina intranasal + un AD oral. El estudio constó de una fase de cribado/observacional (4 semanas), una fase de inducción (4 semanas), una fase de optimización (12 semanas) y una fase de mantenimiento (duración variable). El estudio se continuó con una fase de seguimiento post-tratamiento de 2 semanas.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio directamente (a la fase de cribado/observacional) o fueron transferidos desde los estudios TRD3001 y TRD3002 (desde la fase de inducción del estudio de corta duración a la fase de optimización del estudio de larga duración) tras alcanzar respuesta al tratamiento con esketamina intranasal. La variable principal de eficacia fue el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recaída durante la fase de mantenimiento en pacientes previamente tratados con esketamina intranasal que habían alcanzado la remisión estable al final de la fase de optimización.

Los resultados mostraron superioridad estadísticamente significativa en el tiempo hasta la recaída para los pacientes en remisión estable que continuaron el tratamiento con esketamina intranasal + AD oral comparado con los que discontinuaron esketamina intranasal y fueron tratados con placebo intranasal + AD oral: Hazard Ratio (HR) (IC 95%): 0,49 (0,29 - 0,84), Number Needed to Treat (NNT): 6. En estos pacientes la mediana del tiempo hasta la recaída en el grupo con AD oral de nuevo inicio + placebo intranasal fue de 273 días, mientras que en el de esketamina intranasal + AD oral no pudo calcularse la mediana, ya que este grupo nunca alcanzó una tasa de recaída del 50 % (figura 1). Después de 12 semanas, la proporción de recaídas (estimaciones Kaplan-Meier) fueron 13 % en el grupo de esketamina intranasal + AD oral y 37 % en el grupo de AD oral + placebo

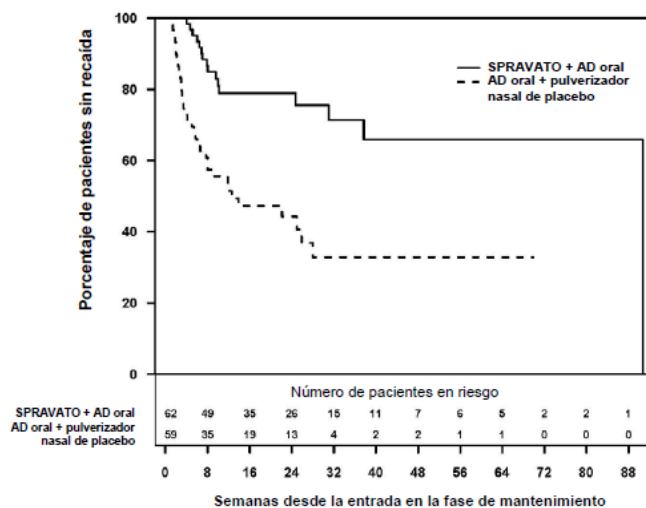
intranasal, correspondiente a una diferencia de -24 % (IC 95%: -35,2%; -10,7%). Después de 24 semanas, la proporción de recaídas fue del 32 % en el grupo de esketamina intranasal + AD oral y 46 % en el grupo de AD oral + placebo intranasal, correspondiente a una diferencia de -14 % (IC 95%: -28,1 %; 2,7 %).

**Figura 1. Tiempo hasta la recaída de los pacientes en remisión estable del estudio TRD3003 (análisis del total de pacientes).**



La variable secundaria de eficacia de tiempo hasta la recaída en respondedores estables mostró un tiempo mayor de forma estadísticamente significativa en pacientes que continuaron esketamina intranasal comparado con los que la discontinuaron HR (IC 95%): 0,3 (0,16 - 0,55), NNT: 4 (24). La mediana del tiempo hasta la recaída en el grupo con AD oral de nuevo inicio más pulverizador nasal de placebo (88 días) fue menor que en el grupo con esketamina intranasal más AD oral (635 días) (figura 2). En los pacientes con respuesta estable, la tasa de recaídas basada en estimaciones de Kaplan-Meier durante el período de seguimiento doble ciego de 12 y 24 semanas fue del 21 % y 21 % con esketamina intranasal y del 47 % y 56 % con pulverizador nasal de placebo, respectivamente.

**Figura 2. Tiempo hasta la recaída de los pacientes con respuesta estable del estudio TRD3003 (análisis del total de pacientes).**



**Seguridad (16, 17)**

Los datos de seguridad de esketamina intranasal en pacientes con DRT proceden de 25 ensayos clínicos completados (fases I a III) con datos adicionales limitados de 4 ensayos en marcha. Hasta la fecha de corte del 4 de marzo de 2018, 1.861 pacientes se habían tratado con esketamina intranasal. La evaluación principal de seguridad se basó en un total de 1.708 pacientes con DRT, que recibieron al menos una dosis de esketamina intranasal en seis ensayos clínicos fase II y III finalizados (TRD2003, TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004, TRD3005). Cinco de los seis estudios fueron estudios fase III con 479 sujetos expuestos a esketamina intranasal durante al menos 6 meses y 178 durante al menos 12 meses (en total 1.601 sujetos incluidos en estudios fase III). Los datos de apoyo proceden de los ensayos fase I, así como de los ensayos fase II y III en marcha y de un ensayo fase II completado en sujetos con trastorno depresivo mayor con riesgo inminente de suicidio. Además, también se incluyen datos del estudio de extensión abierto de seguridad a largo plazo, actualmente en marcha (TRD3008) que finalizará el primer trimestre de 2023.

La mayoría de los pacientes que recibieron esketamina intranasal + AD oral experimentaron uno o más acontecimientos adversos (70,8-87 %), que fueron considerados como posiblemente relacionados con el fármaco en un porcentaje alto de casos (58,3-78,3 %). La frecuencia de acontecimientos adversos fue menor en los grupos de placebo intranasal + AD oral (45,5-64 %). La mayoría de los acontecimientos adversos se notificaron post-dosis en el día de administración (aproximadamente 65-90 %), se resolvieron en el mismo día (aproximadamente 90 %) y fueron de intensidad leve a moderada, solo una minoría (7,5-14,7 %) fueron considerados graves. Se suspendió el tratamiento por efectos adversos en 2,6 - 5,6 % de los pacientes en el grupo de esketamina intranasal + AD y 1,4 - 3,1 % en el grupo de placebo intranasal + AD.

*Estudio TRD3004 (n=802):* estudio abierto de seguridad, multicéntrico, de un año de duración, en pacientes adultos y de edad avanzada con DRT. Los pacientes recibieron dosis flexibles de esketamina intranasal (28 mg, 56 mg u 84 mg). El objetivo principal era evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de esketamina intranasal más un AD oral de nuevo inicio. La eficacia se consideró un objetivo secundario de este estudio porque era un estudio abierto sin comparador. El 9,5% de los pacientes abandonaron el tratamiento por los efectos adversos. El 6,9% experimentaron efectos adversos graves. Los principales efectos adversos observados fueron mareos 32,9%; disociación 27,6%; náuseas 25,1% y cefalea 24,9% (25).

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, ketamina, o excipientes.
- Pacientes en quienes el aumento de la presión arterial o de la presión intracraneal suponga un riesgo grave:
  - Pacientes con vasculopatía aneurismática (incluida la de vasos intracraneales, torácicos o de la aorta abdominal o de arterias periféricas).
  - Pacientes con antecedentes de hemorragia intracerebral.
  - Episodio cardiovascular reciente (en las 6 semanas previas), incluido el infarto de miocardio (IM).

#### Precauciones

Los pacientes no deben conducir un vehículo o manejar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño reparador.

#### Acontecimientos adversos de especial interés

- Ideación y comportamiento suicida. En los estudios fase II y III en DRT estos acontecimientos adversos fueron poco frecuentes (~1 % a 5 %) y la mayoría de los casos notificados fueron de ideación

suicida. En los ensayos fase III la incidencia de estos acontecimientos fue consistente para los grupos de esketamina intranasal + AD oral y placebo intranasal + AD oral (TRD3001/TRD3002: 0,9 % vs 0,9 % respectivamente; TRD3005: 1,4% vs 0%; fase de mantenimiento doble-ciego de TRD3003: 2,0% vs 0,7%). En el estudio de seguridad no controlado abierto a largo plazo, el 5,2% de los pacientes notificaron un acontecimiento adverso relacionado con el suicidio a lo largo del estudio. La incidencia de la notificación de acontecimientos adversos relacionados con el suicidio graves fue baja (<1 %) en cada uno de los ensayos de fase II y III.

- Disociación/cambios de percepción. Se notificaron como acontecimientos adversos con una tasa de 12,5-27,6 % entre los distintos ensayos, mayoritariamente de intensidad leve o moderada, transitorios y autolimitados. La disociación se notificó como grave en intensidad con una incidencia inferior al 4% en todos los estudios. Estos acontecimientos adversos fueron más marcados en pacientes que recibieron dosis más altas de esketamina intranasal. Debido al riesgo de trastornos disociativos, el paciente debe ser vigilado por un profesional sanitario durante y después de la administración de esketamina intranasal, lo que incluye una evaluación para determinar cuándo se considera que está clínicamente estable y listo para abandonar el centro sanitario.
- Síntomas de tipo psicótico. En todos los estudios, se observó un pequeño incremento medio en la puntuación total de la subescala de 4 ítems de síntomas positivos de la Brief Psychiatric Rating Scale, que midió desconfianza, alucinaciones, pensamiento inusual y desorganización conceptual en la evaluación 40 minutos post-dosis con respecto al valor basal en los grupos de esketamina intranasal + AD oral (los valores máximos medios fueron < 1, lo que indica que los síntomas fueron muy leves). Después de este empeoramiento transitorio, las puntuaciones medias normalmente volvían a los valores pre-dosis en la evaluación 1,5 horas post-dosis. En los estudios a corto plazo (TRD3001, TRD3002 y TRD3005) la puntuación BPRS+ media (rango posible: 0-24) se mantuvo por debajo de 1,2 en todas las evaluaciones post-dosis. Aunque los valores medios sugieren un incremento mínimo en la puntuación BPRS+, los porcentajes de pacientes con una puntuación total de 3 o más fueron considerablemente mayores en cada uno de los ensayos fase III en los pacientes tratados con esketamina intranasal versus placebo intranasal (hasta un 28,1 % vs 1,8 5 en el estudio TRD3002). No se notificaron acontecimientos adversos de psicosis en los ensayos fase II y III en DRT.
- Sedación/somnolencia. La sedación fue uno de los efectos más comunes asociados al tratamiento con esketamina intranasal. La incidencia de somnolencia fue de 12,1 - 21,1 % y la de sedación 4,2 - 10,1 %. Su intensidad fue leve o moderada, ocurrieron en el día de la administración y se resolvieron de forma espontánea el mismo día.
- Efectos cognitivos. No se notificaron acontecimientos adversos relacionados con deterioro cognitivo en los estudios de fase III en DRT. En el estudio de seguridad a largo plazo TRD3004 se observó un aumento del tiempo de reacción en pacientes de edad avanzada.
- Cistitis intersticial y síntomas del tracto urinario inferior. Se han comunicado casos de cistitis intersticial con el uso diario y prolongado de ketamina a dosis altas. En los ensayos clínicos con esketamina intranasal no hubo casos de cistitis intersticial, pero se observó una mayor tasa de síntomas del tracto urinario inferior (polaquiuria, disuria, urgencia miccional, nicturia y cistitis) en los pacientes tratados con esketamina intranasal que en los pacientes tratados con placebo intranasal.
- Potencial de abuso. Los resultados del estudio TRD1015 indican que el potencial de abuso de esketamina intranasal es similar al de

ketamina intravenosa. Además, en los ensayos de fase II y III completados se observaron acontecimientos adversos sugestivos de potencial de abuso. Los más frecuentes fueron mareo, somnolencia y disociación y con una menor incidencia estado de ánimo eufórico, sensación de embriaguez o sensación anormal. Estos acontecimientos adversos fueron transitorios y autolimitados. No se notificaron casos de búsqueda del fármaco, sobredosis o abuso. El potencial de abuso, mal uso y uso ilícito de esketamina intranasal se minimiza porque se debe dispensar a los centros sanitarios en los que se produzca la administración y esta se debe realizar bajo la supervisión directa de un profesional sanitario.

- Seguridad cardiovascular. En todos los ensayos fase II y III se observaron aumentos en la presión arterial sistólica y diastólica de intensidad leve o moderada tras la administración de esketamina intranasal, alcanzándose el máximo dentro de los 40 minutos post-administración y volviendo a valores cercanos a los pre-tratamiento a la hora y media. La notificación de aumento de presión arterial fue más frecuente en pacientes con antecedentes de hipertensión que en los que no los tenían y también fue mayor en pacientes de edad avanzada con respecto a adultos jóvenes. Un análisis de subgrupos mostró que en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, diabetes mellitus, hipertensión o hipercolesterolemia) en tratamiento con esketamina intranasal los acontecimientos adversos cardiovasculares son más frecuentes que en los que no tienen esos factores de riesgo. Debido al riesgo de hipertensión, la presión arterial debe controlarse antes y después de la administración de esketamina intranasal en un entorno clínico adecuado. Además, en los pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias clínicamente significativas o inestables, debe administrarse en un entorno clínico en el que se disponga de un equipo y personal formado en reanimación cardiopulmonar.
- Tolerabilidad nasal y sentido del olfato. La mayoría de los pacientes tratados con esketamina intranasal no presentaron hallazgos en el examen nasal. Los trastornos detectados fueron en su mayoría de intensidad leve (eritema nasal, rinorrea y costras nasales) y algunos de intensidad moderada. La frecuencia de los síntomas no aumentó con la administración continuada.

La cistitis intersticial (con el uso prolongado) y los trastornos cognitivos y el deterioro de la memoria (con el tratamiento a largo plazo) se incluyeron en el Plan de Gestión de Riesgos como riesgos potenciales importantes que requieren mayor evaluación (a través del estudio de seguridad TRD3008, que se encuentra en marcha).

#### Acontecimientos adversos graves

En conjunto la notificación de acontecimientos adversos graves en los estudios de fase III fue baja (<10 %) y la incidencia fue similar entre los grupos de esketamina y placebo por vía nasal. Los acontecimientos adversos graves más frecuentes correspondieron a la categoría de trastornos psiquiátricos y se asociaron con la enfermedad subyacente. En los ensayos a largo plazo se consideró que la mayoría de los acontecimientos adversos no estaban relacionados con la administración de esketamina intranasal. Durante el ensayo de seguridad en marcha TRD3008 un paciente presentó una crisis hipertensiva, que se consideró como probablemente relacionada con el tratamiento en investigación.

Hasta la fecha de análisis se notificaron 7 muertes en todos los ensayos. En el análisis principal de seguridad de los seis estudios completados en DRT, hubo 4 muertes (0,2 %) entre los 1.708 sujetos tratados con esketamina intranasal + AD oral. No se produjeron muertes entre los 486 sujetos de los grupos de placebo intranasal. Las tres muertes restantes se notificaron en el análisis intermedio del estudio no controlado a largo plazo TRD3008. Del total de las 7 muertes, 3 de ellas fueron por suicidio. Estas 3 muertes ocurrieron en

estudios o fases de estudio abiertos sin grupo control y tuvieron una latencia de 20 (TRD2003), 12 (TRD3004) y 4 días (TRD3008) con respecto a la última dosis de esketamina intranasal. Ninguno de los casos se consideró que estuviera relacionado con el tratamiento con esketamina intranasal.

## DISCUSIÓN

Esketamina es un antagonista del receptor de NMDA, lo que constituye el primer antidepresivo con este mecanismo de acción. Está indicada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, en combinación con un ISRS o IRSN, en adultos que no han respondido al menos a dos tratamientos diferentes con antidepresivos en el episodio depresivo moderado o grave actual.

Hasta la autorización de esketamina intranasal no existía ningún tratamiento específico autorizado para pacientes con DRT. En Estados Unidos la FDA ha aprobado la combinación OFC (olanzapina-fluoxetina) para esta indicación. En estos pacientes se puede combinar el tratamiento farmacológico con terapia cognitivo-conductual u optar por estrategias farmacológicas para DRT (14, 15). Las estrategias farmacológicas incluyen el cambio de antidepresivo a otro de la misma o distinta familia, la combinación de antidepresivos o la potenciación con litio o antipsicóticos como olanzapina, quetiapina, aripiprazol o risperidona, teniendo en cuenta en este caso la posibilidad del incremento de los efectos adversos (14, 15). Cuando estas opciones no han sido efectivas, es necesario valorar el ingreso hospitalario, la terapia electro-convulsiva (14) y otras terapias biológicas, psicoterapéuticas y sus combinaciones.

Esketamina intranasal se ha estudiado en 5 ensayos clínicos de fase III, que incluyeron tres estudios a corto plazo (uno de ellos en pacientes de edad avanzada), un estudio aleatorizado de retirada y mantenimiento del efecto, y un estudio de seguridad a largo plazo. En los estudios a corto plazo la variable primaria de eficacia fue el cambio respecto a la situación basal en la puntuación total de la escala MADRS en el día 28.

Su eficacia se ha estudiado en pacientes con depresión moderada-grave y resistencia al tratamiento, definida como falta de mejoría clínica significativa en el episodio depresivo en curso a pesar del uso de al menos 2 agentes antidepresivos diferentes prescritos a dosis adecuadas, durante un tiempo suficiente y con adherencia confirmada al tratamiento (16). La falta de respuesta al último AD se evaluó de forma prospectiva durante la fase de cribado/observacional, en línea con lo establecido *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression* europea (26), excepto en el estudio abierto a largo plazo (TRD3004), que utilizó confirmación retrospectiva.

Todos los estudios compararon esketamina intranasal + AD oral de nuevo inicio con placebo intranasal + AD de nuevo inicio. Se considera adecuada la comparación con placebo, dado que en la Unión Europea no hay autorizado ningún medicamento para DRT que hubiera podido utilizarse como comparador activo. De las opciones farmacológicas mencionadas como alternativas en el tratamiento de la DRT, únicamente la quetiapina de liberación prolongada tiene indicación como tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) que no han tenido una respuesta óptima al tratamiento con antidepresivos en monoterapia (27). Sin embargo, la población incluida en los ensayos de depresión con adición de quetiapina no coincide con la definición regulatoria actual de DRT, ya que para autorizar esa indicación se presentaron dos estudios a corto plazo (6 semanas) que incluyeron pacientes que habían mostrado una respuesta inadecuada a al menos un antidepresivo (27), en lugar de a dos antidepresivos.

Aunque iniciar dos tratamientos antidepresivos al mismo tiempo no se considera una práctica clínica habitual, el inicio del AD oral al

mismo tiempo que esketamina intranasal, en lugar de continuar el tratamiento con un medicamento al que el paciente no ha respondido, se considera aceptable por razones éticas, para no dejar a ningún paciente con DRT sin tratamiento durante el estudio, y clínicas, ya que en la práctica clínica actual no se recomienda continuar con un AD que no ha mostrado respuesta tras 4 semanas de observación prospectiva (17).

En el estudio a corto plazo de dosis flexibles (TRD3002) se observó un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante (aunque existe una falta de consenso en el umbral de la relevancia clínica y según algunos autores una diferencia de 2 puntos en la escala MADRS no debería considerarse clínicamente relevante) para esketamina intranasal (56 mg u 84 mg) + AD oral, con una diferencia estimada en el cambio respecto a la situación basal en la puntuación total de la escala MADRS en el día 28 comparada con placebo intranasal + AD oral de -3.5 (IC 95% :-6,70; -0,27).

En el estudio a corto plazo de dosis fijas (TRD3001) esta diferencia entre esketamina intranasal 84 mg + AD oral y placebo intranasal + AD oral no alcanzó significación estadística. Debido a que el resultado con la dosis de 84 mg no fue estadísticamente significativo, dado el diseño jerárquico del estudio, no se pudo evaluar formalmente el efecto del tratamiento para la dosis de esketamina intranasal 56 mg, pero se observó un efecto del tratamiento favorable a esketamina intranasal (diferencia de -4,3 puntos en la escala MADRS).

Los resultados del estudio TRD3005 tampoco alcanzaron significación estadística para la variable primaria. En este estudio se alcanzó significación estadística en el subgrupo de pacientes de edad comprendida entre 65 y 74 años pero no en el subgrupo de pacientes  $\geq 75$  años.

Además de las diferencias observadas en el cambio de la escala MADRS, las tasas de respuesta y remisión también son importantes para demostrar eficacia en depresión (16). La proporción de pacientes de los estudios TRD3001, TRD3002 y TRD3005 que mostraron respuesta a esketamina intranasal fue mayor que la de placebo intranasal durante toda la fase de inducción doble ciego de 4 semanas. En los tres estudios, una mayor proporción de pacientes tratados con esketamina intranasal estaban en remisión al final de la fase de inducción doble ciego de 4 semanas que de los tratados con placebo. Se desconoce la significación estadística de estas diferencias.

Basándose en estos resultados, se puede decir que esketamina intranasal combinada con un AD de nuevo inicio ha demostrado un efecto antidepresivo estadísticamente significativo aunque su relevancia clínica pueda considerarse modesta frente a placebo intranasal combinado con un AD de nuevo inicio en DRT solamente en uno de los ensayos clínicos a corto plazo (TRD3002), mientras que en los otros dos ensayos clínicos a corto plazo (TRD3001 y TRD3005) no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. A pesar de que los ensayos de corta duración cumplen las recomendaciones de la Guía de la EMA para la investigación de medicamentos para el tratamiento de la depresión en cuanto a su duración (21), el período de 4 semanas podría resultar insuficiente para que los pacientes alcanzaran respuesta al antidepresivo oral que se iniciaba junto con esketamina intranasal o placebo intranasal, ya que el periodo de latencia de los antidepresivos orales puede ir más allá de las 4 semanas (28).

Según la Guía de la EMA (26), un nuevo antidepresivo debe demostrar que la respuesta inicial al tratamiento se mantiene, preferiblemente mediante un estudio con un diseño de retirada aleatorizada. Este requisito se cumplió mediante el estudio de prevención de recaídas TRD3003, cuyos resultados mostraron un tiempo hasta la recaída mayor de forma estadísticamente significativa en pacientes en remisión estable tras tratamiento con esketamina intranasal + AD oral que fueron aleatorizados a continuar esketamina

comparado con los que fueron aleatorizados a suspenderla. La variable secundaria de eficacia, tiempo hasta la recaída en respondedores estables también mostró un tiempo estadísticamente significativo mayor en pacientes que continuaron esketamina intranasal comparado con los que la discontinuaron.

En todos los ensayos se comparó esketamina con placebo por vía nasal (ambos en combinación con un AD oral de nuevo inicio), y no existen comparaciones directas de esketamina intranasal con ninguna de las opciones terapéuticas existentes para DRT, información que sería de particular interés para establecer su eficacia comparativa. Con respecto a las comparaciones indirectas en DRT, solamente un metaanálisis incluye esketamina, mientras que otros estudios incluyen otros medicamentos dirigidos al receptor de NMDA, como ketamina (antagonista), D-cicloserina (agonista parcial) o minociclina (antagonista).

En el metaanálisis publicado por Dold (29), en el que se compara esketamina intranasal combinada con un antidepresivo frente a antipsicóticos de segunda generación combinados con un antidepresivo en el tratamiento de la DRT, se incluyeron 25 ensayos clínicos doble-cego, aleatorizados, controlados con placebo + antidepresivo, de fase aguda, 22 de ellos con antipsicóticos (n=8.363) y 3 con esketamina (n=641). La variable que se utilizó fue el cambio medio en la puntuación total de la escala MADRS. Encontraron una mayor diferencia media (versus placebo) para los ensayos de esketamina (diferencia media = -4,09, IC 95 %: 2,01 a 6,17) que para los ensayos de potenciación con antipsicóticos (diferencia media = -2,05, IC 95 %: 1,5 a 2,59). Estos resultados se deben tomar con cautela, ya que las poblaciones de los estudios no son comparables (porque utilizaron distintas definiciones de DRT), y la metodología de los ensayos era diferente, ya que en la mayoría de los ensayos con antipsicóticos a los pacientes se les aleatorizaba a recibir un antipsicótico de segunda generación o placebo además del antidepresivo que ya estaban recibiendo, mientras que en los ensayos de esketamina intranasal se suspendía el tratamiento antidepresivo que no había producido respuesta y se iniciaba un nuevo antidepresivo oral combinado con esketamina o placebo por vía nasal.

Las comparaciones indirectas que incluyen ketamina y otros medicamentos dirigidos al receptor de NMDA, como minociclina o d-cicloserina, mostraron superioridad de estos medicamentos frente a otras alternativas terapéuticas (30, 31, 32).

En cuanto a la validez externa de los ensayos, es necesario resaltar que está limitada por la exclusión de pacientes con comorbilidades médicas y psiquiátricas significativas, dependencia de sustancias, falta de respuesta a terapia electroconvulsiva previa o con riesgo inminente de suicidio o intentos de suicidio en los últimos 6 meses. Los pacientes con estos criterios de exclusión suponen una parte importante de aquellos que cumplen los criterios para el tratamiento con esketamina intranasal.

En relación con la seguridad de esketamina intranasal, la mayoría de los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento se notificaron post-dosis en el día de administración y se resolvieron en el mismo día. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en pacientes con DRT tratados con esketamina intranasal fueron mareos (30 %), náuseas (27 %), disociación (26 %), cefalea (24 %), somnolencia (18 %), vértigo (18 %), disgeusia (17 %), hipoestesia (11 %) y vómitos (10 %).

Debido al riesgo de trastornos disociativos y sedación, el paciente debe ser vigilado por un profesional sanitario durante y después de la administración de esketamina intranasal, lo que incluye una evaluación para determinar cuándo se considera que está clínicamente estable y listo para abandonar el centro sanitario.

Una de las mayores incertidumbres de seguridad está relacionada con el potencial de abuso de esketamina intranasal. Para minimizar el

potencial de abuso, mal uso y uso ilícito de esketamina intranasal, la administración se debe realizar bajo la supervisión directa de un profesional sanitario. Para asegurar que se cumple esta condición, se ha restringido su prescripción y dispensación, clasificándolo como medicamento de “Diagnóstico hospitalario” y estableciendo que su dispensación se debe realizar a los centros sanitarios en los que se produzca la administración, de modo que solo podrá ser prescrito, dispensado y administrado en un centro sanitario.

En cuanto a la seguridad cardiovascular, durante el desarrollo clínico se observaron aumentos transitorios en la presión arterial sistólica y diastólica tras la administración de esketamina intranasal. Debido al riesgo de hipertensión, esketamina intranasal está contraindicada en pacientes en quienes el aumento de la presión arterial o de la presión intracraneal suponga un riesgo grave. Como medida de minimización de riesgos, la presión arterial debe controlarse antes y después de la administración intranasal de esketamina en un entorno clínico adecuado. Además, para su administración en pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias clínicamente significativas o inestables, se debe disponer de un equipo de reanimación cardiopulmonar y de personal formado en reanimación cardiopulmonar.

La decisión de prescribir esketamina intranasal debe ser tomada por un psiquiatra. Spravato® está diseñado para su administración por el propio paciente bajo la supervisión directa de un profesional sanitario. Existen incertidumbres sobre el efecto que puede tener sobre la adherencia al tratamiento el requisito de que las sesiones de tratamiento deban realizarse en un centro sanitario y la necesidad de una observación posterior a la administración.

## CONCLUSIÓN

Esketamina intranasal ha sido autorizada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, en combinación con un ISRS o un IRSN, en adultos que no han respondido al menos a dos tratamientos diferentes con antidepresivos en el episodio depresivo moderado o grave actual.

Se ha estudiado en pacientes con depresión moderada-grave y resistencia al menos a dos antidepresivos y ha demostrado eficacia cuando se administra combinada con un ISRS o un IRSN solamente en uno de los tres ensayos clínicos a corto plazo (28 días), con una magnitud de efecto de -3,5 (IC 95 %:-6,70; -0,27) puntos en la escala MADRS, lo que se considera clínicamente relevante aunque de efecto modesto. En los otros dos estudios a corto plazo no se alcanzó significación estadística lo que genera incertidumbre por la inconsistencia de los resultados entre estudios. El estudio de prevención de recaídas mostró que el efecto antidepresivo se mantiene en el tiempo, ya que los pacientes que recibieron esketamina intranasal además de un AD oral permanecieron en remisión durante un periodo de tiempo significativamente más largo que los pacientes que recibieron placebo intranasal y un AD oral [HR 0,49 (0,29-0,84); NNT: 6].

El perfil de seguridad se caracteriza principalmente por reacciones adversas que afectan al sistema nervioso, psiquiátricas y gastrointestinales, que suelen aparecer tras la administración y se resuelven en el mismo día.

Los problemas de seguridad más importantes son los trastornos disociativos, el aumento transitorio de la presión arterial (que podría producir una crisis hipertensiva) y la somnolencia y sedación que se pueden producir tras la administración, por lo que se requiere una observación del paciente hasta que se considere que está clínicamente estable y listo para abandonar el centro sanitario.

En aquellos pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias clínicamente significativas o inestables, debe administrarse en un entorno clínico en el que se disponga de un equipo

de reanimación cardiopulmonar y de personal formado en reanimación cardiopulmonar.

Los datos de seguridad a largo plazo (más allá de un año de tratamiento) son limitados. Se obtendrá más información cuando se disponga de los resultados finales del estudio de extensión para evaluar la seguridad que se encuentra en marcha (TRD3008).

Spravato® es el primer medicamento autorizado en esta indicación en Europa. Se carece de datos comparativos directos con otras alternativas utilizadas en el tratamiento de la DRT, como la combinación de antidepresivos, la potenciación con medicamentos no antidepresivos (como litio, algunos antipsicóticos o ketamina), psicoterapia en combinación con AD, o la terapia electroconvulsiva.

La evidencia que apoya la autorización de esta indicación para esketamina intranasal es limitada, con escasos datos de eficacia y seguridad a largo plazo y sin ensayos comparativos directos con las opciones utilizadas actualmente para la DRT, aunque estas carecen de indicación para la DRT. La ausencia de datos en la población excluida de los ensayos (en especial las personas en riesgo de suicidio), así como la ausencia de variables que permiten evaluar resultados en la tasa de suicidios, genera incertidumbre en el posible uso en este grupo. En este contexto, esketamina intranasal se posiciona como una opción terapéutica en el tratamiento de la DRT moderada a grave.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de SPRAVATO® (esketamina) en trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, **limitando la financiación en combinación con un ISRS o IRSN, en adultos (18-74 años) que no han respondido al menos a tres estrategias diferentes con antidepresivos, siendo al menos una de ellas una estrategia de combinación o potenciación, en el episodio depresivo grave actual.***

## REFERENCIAS

1. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Kasper S; Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry*. 2019;9:1-17.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
3. García-Herrera Pérez Bryan JM, Noguera Morillas EV, Muñoz Cobos F, Morales Asencio JM. *Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la depresión en Atención Primaria*. Distrito Sanitario Málaga-UGC Salud Mental Hospital Regional Universitario “Carlos Haya”. Málaga. 2011.
4. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK et al. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109:339-44.
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1905–1917.
6. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Pat Pref Adher*. 2012;6:369–388.
7. Jaffe DH, Rive B, Deneer TR. The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2019;19:1-11.



8. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMed-España. *Med Clin*. 2006;126(12):445-51.
10. Cuijpers P, Weitz E, Twisk J, Kuehner C, Cristea I, David D et al. Gender as predictor and moderator of outcome in cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for adult depression: an "individual patient data" meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2014 Nov;31(11):941-51.
11. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, Vestergaard M, Munk-Olsen T. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord*. 2016 Mar 15;193:203-7. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.067.
12. Madsen KB, Plana-Ripoll O, Musliner KL, Debost JP, Petersen LV, Munk-Olsen T. Cause-specific life years lost in individuals with treatment-resistant depression: A Danish nationwide register-based cohort study. *J Affect Disord*. 2021.
13. Culpepper L, Muskin P, Stahl S. Major Depressive Disorder: Understanding the Significance of Residual Symptoms and Balancing Efficacy with Tolerability. *Am J Med*. 2015;128:S1-S15.
14. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2013/06.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults: recognition and management. London: NICE; 2009 (última actualización febrero 2020). CG90. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>
16. Ficha Técnica de Spravato® (esketamina). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spravato-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spravato-epar-product-information_es.pdf)
17. European Public Assessment Report Spravato® (esketamina). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/spravato-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/spravato-epar-public-assessment-report_en.pdf)
18. Montgomery SA, Moller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2009;24:111-118.
19. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31:122-31.
20. Leucht S, HeinFennema H, Engel RR, Kaspers-Janssen M, Lepping P, Szegedi A. What does the MADRS mean? Equipercentile linking with the CGI using a company database of mirtazapine studies. Disponible en: 10.1016/j.jad.2016.12.041
21. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019; 22: 616–630.
22. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P 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. 2019; 176:428-438.
23. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Randall L Morrison RL 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.
24. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019;76:893-903
25. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P et al. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry*. 2020;81:19m12891.
26. Committee for Medicinal Products for human use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. European Medicines Agency. 2013. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf)
27. Ficha Técnica de Seroquel prolong (quetiapina). Disponible en:
28. Henssler J, Kurschus M, Franklin J, Bschor T, Baethge C. Trajectories of Acute Antidepressant Efficacy: How Long to Wait for Response? A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term, Placebo-Controlled Acute Treatment Trials. *J Clin Psychiatry*. 2018;79:17r11470. doi: 10.4088/JCP.17r11470.
29. Dold M, Batrova L, Kasper S. Treatment Response of Add-On Esketamine Nasal Spray in Resistant Major Depression in Relation to Add-On Second-Generation Antipsychotic Treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23:440-445.
30. Carter B, Strawbridge R, Husain MI, Jones B, Short R, Cleare AJ et al. Relative effectiveness of augmentation treatments for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Int Rev Psychiatry*. 2020;32:477-490.
31. Strawbridge R, Carter B, Marwood L, Bandelow B, Tsapekos D, Nikolova VL et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019;214:42-51.
32. Papadimitropoulou K, Vossen C, Karabis A, Donatti C, Kubitz N. Comparative Efficacy and Tolerability of Pharmacological and Somatic Interventions in Adult Patients with Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017; 33:701-711.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Comunidad Autónoma del País Vasco**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Psiquiatría, la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, el Foro Español de Pacientes y la Fundación ANAED (Asistencia Nacional para la Ayuda al Enferm@ de Depresión) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.