

Esketamin (therapieresistente Major Depression)

Addendum zum Projekt A23-18
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of several colored segments in shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white, uppercase letters.

ADDENDUM

Projekt: A23-75

Version: 1.0

Stand: 11.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1614

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Esketamin (therapieresistente Major Depression) – Addendum zum Projekt A23-18

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.07.2023

Interne Projektnummer

A23-75

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Esketamin, Depressive Störung – Behandlungsresistente, Nutzenbewertung, NCT04338321

Keywords

Esketamine, Depressive Disorder – Treatment-Resistant, Benefit Assessment, NCT04338321

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der Studie ESCAPE-TRD	2
2.1 Studiencharakteristika.....	5
2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	10
2.2.2 Verzerrungspotenzial	15
2.2.3 Ergebnisse.....	18
2.2.4 Subgruppen und Effektmodifikatoren.....	24
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	28
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	28
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	35
2.4 Zusammenfassung.....	37
3 Literatur	38
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI	2
Tabelle 2: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SNRI / SSRI vs. Quetiapin retard + SNRI / SSRI.....	6
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	7
Tabelle 4: Angaben zu Begleitmedikationen während der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (ESCAPE-TRD).....	9
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	12
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	16
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	18
Tabelle 8: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	26
Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	30
Tabelle 10: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe	35
Tabelle 11: Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
Tabelle 12: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	41
Tabelle 13: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	43
Tabelle 14: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
eCRF	elektronischer Prüfbogen
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MCS	Mental Component Summary
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PCS	Physical Component Summary
PHQ-9	Patient Health Questionnaire – 9-Item
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLDS	Quality of Life in Depression Scale
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SDS	Sheehan Disability Scale
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SOC	Systemorganklasse
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 25.07.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-18 (Esketamin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die ergänzende Bewertung der Studie ESCAPE-TRD unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2] sowie aller durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren [3] nachgereichten Daten.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der Studie ESCAPE-TRD

Die Fragestellung der Nutzenbewertung war die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

Im Laufe des Verfahrens erfolgte eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [4]. Infolge der Änderung wird ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie nicht mehr als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet. Aus der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 1 dargestellte Fragestellung.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Augmentation mit Lithium^c oder Quetiapin retard^c ▪ einer Kombination mit einem 2. Antidepressivum^c ▪ einer elektrokonvulsiven Therapie
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie [5] den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden.</p> <p>c. als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</p>	

Der pU legte im Dossier die Studie ESCAPE-TRD [6-8] zum Vergleich von Esketamin mit Quetiapin retard, jeweils in Kombination mit einem SSRI oder einem SNRI, vor. Da die Patientinnen und Patienten in der Studie ESCAPE-TRD gemäß Einschlusskriterien bereits mit ≥ 2 Wirkstoffklassen vorbehandelt sein mussten, wurde der Wechsel der antidepressiven Monotherapie übereinstimmend mit dem Vorgehen des pU für die Patientinnen und Patienten der Studie nicht als geeignete Therapieoption betrachtet (siehe dazu auch A23-18 [1]). Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt somit ohne Konsequenz für die Bewertung der Studie ESCAPE-TRD.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ESCAPE-TRD

Die Studie ESCAPE-TRD wurde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Therapie im Vergleichsarm der Studie nicht als adäquate Umsetzung der Therapie nach ärztlicher

Maßgabe (zweckmäßige Vergleichstherapie) eingeschätzt wurde. Aus den schriftlichen Stellungnahmen [3] und der Diskussion der mündlichen Anhörung [9] ergab sich, dass die Vergleichstherapie in der Studie ESCAPE-TRD eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt und die Studie damit für die Nutzenbewertung geeignet ist. Jedoch bleibt auf Basis der vorliegenden Angaben weiterhin unklar, ob die im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Augmentation mit Quetiapin retard eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Dies wird nachfolgend begründet.

Wie in der Dossierbewertung A23-18 beschrieben, ging aus den vorgelegten Informationen nicht hervor, ob die eingesetzte Augmentation mit Quetiapin retard für alle Patientinnen und Patienten der Studie ESCAPE-TRD eine adäquate Umsetzung der vom G-BA vorgegebenen Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Es blieb unklar, wie viele Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss bereits eine Kombinationstherapie mit einem 2. Antidepressivum hatten oder für wie viele auch eine Elektrokonvulsionstherapie (EKT) als von der Ärztin bzw. vom Arzt vor der Randomisierung als geeignete Therapieoption betrachtet wurde. Außerdem war aus den vorliegenden Informationen nicht ersichtlich, ob und in welchem Umfang eine Psychotherapie bzw. psychotherapeutische Maßnahmen zur Unterstützung der medikamentösen Therapie in Anspruch genommen wurden.

Im Rahmen seiner Stellungnahme [3] reichte der pU Daten zu den Vortherapien und zur Eignung einer EKT für die in die Studie ESCAPE-TRD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nach. Aus diesen Angaben geht hervor, dass im Interventionsarm 90 Patientinnen und Patienten (26,8 %) und im Vergleichsarm 95 Patientinnen und Patienten (27,9 %) mindestens 1 vorherige antidepressive Kombinationstherapie erhalten haben. Zudem hatten 28 Patientinnen und Patienten (8,3 %) im Interventionsarm und 33 Patientinnen und Patienten (9,7 %) im Vergleichsarm mindestens 1 vorherige Augmentation, darunter Aripiprazol, Brexpiprazol, Lithium und Olanzapin. Der pU gibt in seiner Stellungnahme zudem an, dass zu Studienbeginn für 19,4 % der Patientinnen und Patienten (18,8 % im Interventionsarm und 20,0 % im Vergleichsarm) auch eine EKT als mögliche Therapieoption von der Ärztin oder dem Arzt angegeben wurde.

Aus den nachgereichten Daten ist ersichtlich, dass ≥ 70 % der Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss noch keine Kombination mit einem 2. Antidepressivum erhalten hatten, weswegen diese Therapieoption grundsätzlich für den überwiegenden Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine geeignete Therapieoption darstellt. Das Stellungnahmeverfahren und die Diskussion der mündlichen Anhörung [9] haben jedoch gezeigt, dass in der vorliegenden Indikation Unklarheit besteht, welche Patientinnen und Patienten von einer Therapie mit einer Kombination mit einem 2. Antidepressivum oder einer Augmentation profitieren bzw. welcher Therapieansatz wann zu bevorzugen ist. Eine EKT wurde zwar nur für einen geringeren Anteil der Patientinnen und Patienten als geeignete

Therapieoption angegeben und aus der Diskussion der mündlichen Anhörung ging darüber hinaus hervor, dass eine EKT in der Versorgung als nachrangige Therapieoption betrachtet wird. Jedoch ist die EKT aufgrund des Fehlens vergleichender Daten und der starken Empfehlung in der Nationalen VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression (NVL) [10], insbesondere für Patientinnen und Patienten in höheren Therapielinien, nicht in Gänze als geeignete Therapieoption auszuschließen.

Der pU führt in seiner Stellungnahme außerdem aus, dass in der Studie ESCAPE-TRD mit 86,9 % der Patientinnen und Patienten die Weiterführung ihrer bestehenden bzw. Initiierung einer neuen Psychotherapie besprochen wurde. Unter Berücksichtigung des aktuellen klinischen Zustandsbilds wurde 355 (52,5 %) der Patientinnen und Patienten vor der Randomisierung eine Psychotherapie empfohlen. Davon entschieden sich 217 Patientinnen und Patienten (61,1 %), dieser Empfehlung zu folgen. Diese waren gleichmäßig über die beiden Behandlungsarme verteilt (109 im Interventionsarm [32,4 %], 108 im Vergleichsarm [31,8 %]). Zusätzlich ergab die Diskussion der mündlichen Anhörung, dass dieser Anteil den Versorgungsalltag widerspiegeln würden. Somit wird davon ausgegangen, dass in der Studie ESCAPE-TRD eine ausreichende psychotherapeutische Unterstützung der Patientinnen und Patienten erfolgte.

Zusammenfassend bleibt unklar, ob die in der Studie ESCAPE-TRD eingesetzte Vergleichstherapie eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Die oben beschriebenen verbleibenden Unsicherheiten führen jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die oben beschriebenen Unsicherheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein (siehe Abschnitt 2.2.2).

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie ESCAPE-TRD werden im Folgenden dargestellt und bewertet. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Das vorliegende Addendum ist folgendermaßen aufgebaut: In Abschnitt 2.1 werden die Studiencharakteristika der Studie ESCAPE-TRD beschrieben. Die Ergebnisse sowie die Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI in der vorliegenden Fragestellung auf Basis der Studie ESCAPE-TRD werden in den Abschnitten 2.2 und 2.3 dargestellt. Eine Zusammenfassung der Nutzenbewertung kann Abschnitt 2.4 entnommen werden.

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie ESCAPE-TRD findet sich in der Dossierbewertung A23-18 [1] und dem zugehörigen Anhang B.1.

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der Studie ESCAPE-TRD sind weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 45 Jahre alt, wobei etwa 95 % der Patientinnen und Patienten 18 bis 64 Jahre alt waren. Mit 67 % im Interventionsarm und 65 % im Vergleichsarm war der Anteil der Patientinnen höher als der Anteil der Patienten. Etwa 61 % der Patientinnen und Patienten hatten 2 und die restlichen Patientinnen und Patienten ≥ 3 Vortherapien ohne Ansprechen. Die Patientinnen und Patienten hatten zu Baseline im Mittel einen Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale[MADRS]-Score von 31, was einer mittelgradigen depressiven Symptomatik entspricht. Lediglich 17 % der Patientinnen und Patienten hatten nur 1 major depressive Episode, wohingegen fast 70 % bereits 2 bis 5 solcher Episoden hatten.

Sowohl bis Woche 8 als auch bis Woche 32 brachen im Vergleichsarm deutlich mehr Patientinnen und Patienten die Therapie bzw. die Studie ab. Hauptgrund für einen Therapieabbruch war in beiden Studienarmen fehlende Wirksamkeit, wohingegen der häufigste Grund für einen Studienabbruch in beiden Studienarmen der Widerruf der Einverständniserklärung war.

Detaillierte Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation sind in der Dossierbewertung A23-18 [1] und dem zugehörigen Anhang B.1 aufgeführt.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 2 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 2: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SNRI / SSRI vs. Quetiapin retard + SNRI / SSRI

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung ^a
ESCAPE-TRD	
Mortalität	
Gesamtmortalität ^b	30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation ^c
Morbidität	
Remission und Ansprechen (MADRS)	bis zur letzten Studienvisite zu Woche 32 ^d
Funktionale Remission (SDS)	bis zur letzten Studienvisite zu Woche 32 ^e
Allgemeine depressive Symptomatik (PHQ-9)	bis zur letzten Studienvisite zu Woche 32 ^d
Allgemeine depressive Symptomatik (QLDS)	bis zur letzten Studienvisite zu Woche 32 ^e
Suizidalität (C-SSRS)	2 Wochen (\pm 2 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation ^e
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zur letzten Studienvisite zu Woche 32 ^e
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	bis zur letzten Studienvisite zu Woche 32 ^e
Nebenwirkungen	
UEs	2 Wochen (\pm 2 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation ^c
SUEs	30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation ^c
<p>a. Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrechen, wurden bis zu 2 Wochen (\pm 2 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation nachbeobachtet.</p> <p>b. über die Erhebung von UEs erfasste Todesfälle</p> <p>c. Für Patientinnen und Patienten, die nach Therapieabbruch eine Standardtherapie mit Esketamin oder einer anderen antidepressiven Therapie des pU erhielten, wurden die UEs bis Woche 32 erhoben. Für Patientinnen und Patienten, die nach Therapieabbruch eine andere Standardtherapie erhielten, wurden UEs nach der letzten Visite 2 Wochen nach letzter Gabe der Studienmedikation nicht systematisch erhoben.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrechen, wurden bis Woche 32 alle 2 Wochen (\pm 3 Tage) nachbeobachtet.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrechen, wurden bis Woche 32 alle 4 Wochen (\pm 3 Tage) nachbeobachtet.</p> <p>C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9 Item; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

In der Studie ESCAPE-TRD sollten die Patientinnen und Patienten bei Therapieabbruch auf eine Standardtherapie wechseln, wobei alle patienten- und arzterhobenen Instrumente zur Wirksamkeit, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Woche 32 sowie Nebenwirkungen bis 2 Wochen nach Abbruch erhoben werden sollten. Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde über die Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) erfasst und wurde somit bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation beobachtet.

Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Tabelle 3 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Esketamin + SSRI / SNRI N = 336	Quetiapin retard + SSRI / SNRI N = 340
ESCAPE-TRD		
Behandlungsdauer [Wochen] ^{a, b}		
Median [Min; Max]	31 [1; 34]	32 [1; 35]
Mittelwert (SD)	26,8 (9,5)	23,4 (12,2)
endpunktübergreifende Beobachtungsdauer [Wochen] ^b		
Median [Q1; Q3]	33 [32; 34]	34 [26; 34]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Wochen] ^b		
Gesamtüberleben ^c	k. A.	k. A.
Morbidity (MADRS)		
Median [Q1; Q3]	32 [32; 32]	32 [22; 32]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity (SDS) ^d		
Median [Q1; Q3]	32 [20; 32]	32 [5; 32]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity (PHQ-9)		
Median [Q1; Q3]	32 [32; 32]	32 [23; 32]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity (QLDS, EQ-5D VAS, C-SSRS)		
Median [Q1; Q3]	32 [32; 32]	32 [21; 32]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)		
Median [Q1; Q3]	32 [32; 32]	32 [21; 32]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
	k. A.	k. A.
<p>a. Angaben beziehen sich auf die Safety-Population (334 vs. 336 Patientinnen und Patienten)</p> <p>b. Angaben beziehen sich auf die gesamte Studiendauer. Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer für die Induktionstherapie (bis Woche 8) liegen nicht vor.</p> <p>c. über die Erhebung von UEs erfasste Todesfälle</p> <p>d. Angaben beziehen sich auf die Beobachtungsdauer ohne Imputation. Der SDS-Fragebogen galt als fehlend, wenn 1 der 3 Items nicht beantwortet wurde. In diesem Fall wurde vom pU eine Imputation als Sensitivitätsanalyse durchgeführt, indem der SDS-Gesamtscore imputiert wurde als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu 2 Lebensbereichen, multipliziert mit 3 und dividiert durch 2. Die Beobachtungsdauer mit Imputation beträgt im Median [Q1; Q3] im Interventionsarm 32 [32; 32] und im Vergleichsarm 32 [21; 32] Wochen.</p>		

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Esketamin + SSRI / SNRI N = 336	Quetiapin retard + SSRI / SNRI N = 340
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; k. A.: keine Angabe; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9-Item; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Die medianen Behandlungsdauern sind mit 31 Wochen im Interventionsarm und 32 Wochen im Kontrollarm vergleichbar.

Die endpunktübergreifende mediane Beobachtungsdauer beträgt im Interventionsarm 33 Wochen und im Kontrollarm 34 Wochen. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt für alle Endpunkte 32 Wochen in beiden Studienarmen, wobei im Quetiapin-Arm aufgrund der höheren Studienabbruchraten mehr Patientinnen und Patienten eine kürzere Beobachtungsdauer hatten als im Esketamin-Arm. Für Endpunkte der Nebenwirkungen und den Endpunkt Gesamtmortalität, der über die Erhebung der UEs erfasst wurde, liegen keine Informationen zu Beobachtungsdauern vor.

Antidepressive Folgetherapien

In der Studie ESCAPE-TRD sollten die Patientinnen und Patienten im Falle eines Therapieabbruchs auf eine Standardtherapie wechseln. Gemäß Studienplanung sollten nach einem Therapieabbruch alle patienten- und arzt erhobenen Instrumente zur Wirksamkeit, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Woche 32 erhoben werden. Zudem stellt der pU in der Nachreichung im Nachgang der mündlichen Anhörung [9] klar, dass, anders als in Modul 4 A beschrieben, Patientinnen und Patienten auch nach Therapieabbruch in die Auswertungen eingehen und erst bei Studienabbruch mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt werden. Folglich ist in der vorliegenden Bewertungssituation eine Beurteilung erforderlich, inwieweit die eingesetzten Folgetherapien adäquat waren. Angaben zu den nach einem Therapieabbruch begonnenen Standardtherapien liegen nicht vor. In den Studienunterlagen finden sich lediglich Angaben zu den Begleitmedikationen während der Nachbeobachtung. Unter diesen befinden sich auch Wirkstoffe, die für die Therapie der Major Depression zugelassen sind.

Tabelle 4 zeigt, welche antidepressive Begleitmedikationen die Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation während der Nachbeobachtung erhalten haben.

Tabelle 4: Angaben zu Begleitmedikationen während der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (ESCAPE-TRD)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Esketamin + SSRI / SNRI N = 336	Quetiapin + SSRI / SNRI N = 340
ESCAPE-TRD		
Anzahl Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (Woche 32)	78	137
Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Nachbeobachtung	76	133
Gesamt ^a	23 (6,8 ^b)	34 (10,0 ^b)
Mirtazapin	2 (0,6 ^b)	9 (2,6 ^b)
Bupropion	3 (0,9 ^b)	4 (1,2 ^b)
Quetiapin	0 (0 ^b)	4 (1,2 ^b)
Quetiapinfumarat	1 (0,3 ^b)	3 (0,9 ^b)
Lithiumcarbonat	2 (0,6 ^b)	1 (0,3 ^b)
Agomelatin	2 (0,6 ^b)	0 (0 ^b)
Trazodonhydrochlorid	0 (0 ^b)	2 (0,6 ^b)
Venlafloxin	0 (0 ^b)	2 (0,6 ^b)
Amitriptylin	0 (0 ^b)	1 (0,3 ^b)
Amitriptylinhydrochlorid	0 (0 ^b)	1 (0,3 ^b)
Bupropionhydrochlorid	0 (0 ^b)	1 (0,3 ^b)
Escitalopram	0 (0 ^b)	1 (0,3 ^b)
Esketaminhydrochlorid	0 (0 ^b)	1 (0,3 ^b)
Fluoxetin	0 (0 ^b)	1 (0,3 ^b)
Fluoxetinhydrochlorid	0 (0 ^b)	1 (0,3 ^b)
Maprotilinhydrochlorid	0 (0 ^b)	1 (0,3 ^b)
Nortriptylin	1 (0,3 ^b)	0 (0 ^b)
Paroxetin	1 (0,3 ^b)	0 (0 ^b)
Sertralin	0 (0 ^b)	1 (0,3 ^b)
Sulpirid	1 (0,3 ^b)	0 (0 ^b)
Tranlycyprominsulfat	1 (0,3 ^b)	0 (0 ^b)
Trazodon	1 (0,3 ^b)	0 (0 ^b)
Venlafloxinhydrochlorid	0 (0 ^b)	1 (0,3 ^b)
a. beinhaltet alle Begleitmedikationen (sowohl antidepressive als auch nicht antidepressive Therapien)		
b. eigene Berechnung		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer		

In der Studie ESCAPE-TRD erhielten 6,8 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 10,0 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ≥ 1 Begleitmedikation in der Nachbeobachtung. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten, die in der Nachbeobachtung waren, sind das 30,3 % im Esketamin-Arm und 25,6 % im Quetiapin-Arm. Dabei gehen jedoch auch nicht antidepressive Therapien ein. Zudem lassen sich in der aktuellen NVL keine klaren Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation (therapieresistente Major Depression) bei mehrfachen Nichtansprechen entnehmen [10]. Infrage kommen gemäß NVL jedoch insbesondere nicht medikamentöse Therapien. Darüber hinaus zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Folgetherapien im Interventions- und Vergleichsarm. Anhand der vorliegenden Informationen kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern nach Therapieabbruch eine adäquate antidepressive Standardtherapie eingesetzt wurde. Der geringe Anteil an Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie ist potenziell dadurch zu erklären, dass hohe Anteile an Studienabbruchern vorliegen und der Studienabbruch erfolgte, bevor eine Folgetherapie nach Therapieabbruch eingeleitet wurde.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt in Modul 4 A seines Dossiers an, dass in der Studie ESCAPE-TRD 228 (67,9 %) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 225 (66,2 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm aus Europa, und davon 37 (11,0 %) bzw. 41 (12,1 %) aus Deutschland stammten. Es lägen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Somit sind aus Sicht des pU die Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission erhoben mittels der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

- funktionelle Remission erhoben mittels der Sheehan Disability Scale (SDS)
- Ansprechen erhoben mittels der MADRS
- Rückfall
- Gesundheitszustand erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- allgemeine depressive Symptomatik erhoben mittels Patient Health Questionnaire – 9 Item (PHQ-9) und der Quality of Life in Depression Scale (QLDS)
- Suizidalität erhoben mittels Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität ^a	Remission (MADRS) ^b	Funktionale Remission (SDS) ^c	Ansprechen (MADRS) ^d	Rückfall	Allgemeine depressive Symptomatik (PHQ-9, QLDS)	Suizidalität (C-SSRS) ^e	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)	Weitere spezifische UEs ^f	
ESCAPE-TRD	ja	ja	ja	ja	nein ^g	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a. über die Erhebung von UEs erfasste Todesfälle</p> <p>b. operationalisiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit Remission (definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12 Punkte) sowie Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS-Gesamtscore ≤ 12)</p> <p>c. operationalisiert als ≤ 2 Punkte in jedem Item und SDS-Gesamtscore ≤ 6 Punkte</p> <p>d. operationalisiert als Verbesserung des MADRS-Gesamtscores im Vergleich zum Studienbeginn um ≥ 50 %</p> <p>e. operationalisiert als „Ja“-Antwort zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung auf 1 der 5 Fragen zu Suizidgedanken (Kategorien 1 bis 5) im C-SSRS (Suizidgedanken) bzw. als „Ja“-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf 1 der 5 Fragen zu suizidalem Verhalten (Kategorien 6 bis 10) im C-SSRS (suizidales Verhalten)</p> <p>f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Übelkeit (PT, UEs) und Erbrechen (PT, UEs).</p> <p>g. keine geeignete Operationalisierung, zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext</p> <p>C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9 Item; PT: bevorzugter Begriff; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>															

Anmerkungen zu Endpunkten

Auswertungszeitpunkte

In der Fachinformation von Esketamin ist eine 4-wöchige Induktionsphase beschrieben, an deren Ende der therapeutische Nutzen beurteilt werden soll, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden. Anschließend soll gemäß Fachinformation der weitere Behandlungsbedarf in regelmäßigen Abständen überprüft werden. In der vorgelegten Studie

ESCAPE-TRD wird Esketamin als 8-wöchige Akutbehandlung gefolgt von einer 24-wöchigen Erhaltungstherapie eingesetzt. Im Interventionsarm erfolgte nach 4 Wochen eine klinische Bewertung durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt. Bei Ausbleiben eines therapeutischen Nutzens konnte die Behandlung in Absprache mit der Patientin bzw. dem Patienten abgebrochen werden. In der Studie ESCAPE-TRD wurde in beiden Studienarmen ab Woche 8 durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt regelmäßig beurteilt, ob die Therapie fortgeführt werden sollte. Der pU legt für alle Endpunkte Auswertungen zu Woche 8 und Woche 32 vor, die zunächst beide für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Auswertungen zum Ende der Induktionsphase gemäß Fachinformation (Woche 4) liegen nicht vor.

Vom pU vorgelegte Analysen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt für die fremdbeurteilten Endpunkte Ansprechen und Remission (jeweils erhoben mittels MADRS) Responderanalysen zu Woche 8 und Woche 32 sowie die patientenberichteten Endpunkte (erhoben mittels SDS, PHQ-9, QLDS, EQ-5D VAS und SF-36v2) Responderanalysen zu Woche 8 und Woche 32 jeweils für die Verbesserung und Verschlechterung vor. Darüber hinaus legt er Ereigniszeitanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung sowie stetige Auswertungen zur Änderung im Vergleich zu Studienbeginn vor. In der vorliegenden Indikation ist das Therapieziel eine Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [10], weshalb jeweils die Analysen des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung herangezogen werden.

Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [11] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite. Der pU legt für die patientenberichteten Endpunkte der allgemeinen depressiven Symptomatik (PHQ-9 und QLDS), des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36v2) jeweils prädefinierte Responderanalysen für die Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite vor. Für die Nutzenbewertung werden diese Analysen zu Woche 8 und Woche 32 herangezogen.

Bei dem QLDS handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Depression. Er wird deshalb abweichend vom Vorgehen des pU der Morbidität zugeordnet.

Der SDS umfasst die 3 Items Arbeit und Schule (1), Familienleben und Aufgaben zu Hause (2) sowie soziales Leben (3). Jedes Item wird auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (extreme Beeinträchtigung) bewertet. Der Gesamtscore beträgt 30. Die vom pU vorgelegten Auswertungen des Anteils der Studienteilnehmer mit funktionaler Remission (SDS-

Gesamtscore ≤ 6 Punkte, dabei jedes einzelne Item mindestens ≤ 2 Punkte) wird als inhaltlich sinnvoll betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Remission

Der Endpunkt Remission, erhoben mittels MADRS, war in der Studie ESCAPE-TRD operationalisiert als ein MADRS-Gesamtscore ≤ 10 Punkte zu Woche 8 bzw. zu Woche 32. Darüber hinaus hat der pU in einem für die Nutzenbewertung erstellten statistischen Analyseplan (SAP) die Operationalisierung MADRS-Gesamtscore ≤ 12 Punkte präspezifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ein MADRS-Gesamtscore ≤ 12 Punkte als geeignete Operationalisierung für eine Remission betrachtet und die Responderanalyse des pU herangezogen.

Neben Responderanalysen zu Woche 8 und Woche 32 legt der pU für den Endpunkt Remission auch Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen sowie dauerhaften Remission vor. Für die vorliegende Indikation wird die Zeit bis zur dauerhaften Remission grundsätzlich als patientenrelevant erachtet, da die Patientinnen und Patienten im Mittel bereits mehr als 1 Jahr in ihrer depressiven Episode sind, mehrere erfolglose Therapien hatten und die Gefahr eines Rückfalls bzw. Rezidivs besteht. Gemäß NVL [10] ist zudem von einer Genesung auszugehen, wenn eine Patientin oder ein Patient nach einer Remission 6 Monate symptomfrei ist.

Die Patientinnen und Patienten in der Studie ESCAPE-TRD befanden sich in einer dauerhaften Remission, wenn sie in ≥ 2 aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten bis zum Ende der Studie (Woche 32) zu jedem Messzeitpunkt in Remission blieben, wobei in die Analyse erst der Zeitpunkt der 2. Messung eingeht. Der Median zur Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung lag im Interventionsarm bei 6,5 Monaten und im Vergleichsarm bei 7,5 Monaten. Es bleibt unklar, ob tatsächlich eine dauerhafte Remission oder eine bestätigte Remission (d. h. Remission in 2 aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten) aufgetreten ist bzw. ob insbesondere im Vergleichsarm ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten enthalten ist, die nur eine bestätigte Remission hatten. Aus den vom pU dargestellten Beobachtungszeiten kann entnommen werden, dass im Vergleichsarm die Beobachtung früher abgebrochen wurde, sodass die Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsarmen eingeschränkt und zudem die Dauerhaftigkeit der Remission im Vergleichsarm fraglich ist. Die Ergebnisse zur Zeit bis zur dauerhaften Remission stellen in der vorliegenden Datensituation somit keine geeignete Auswertung dar. Für die vorliegende Fragestellung ist jedoch grundsätzlich eine ereignisgesteuerte Studie zum Nachweis einer dauerhaften Remission vorstellbar.

Rückfall

Der pU legt für den Endpunkt Rückfall Auswertungen zur Operationalisierung Rückfallfrei nach Remission vor und operationalisiert den Rückfall als

- Verschlechterung depressiver Symptome, definiert als ein MADRS-Gesamtscore ≥ 22 ,
- Aufenthalt in einer psychiatrischen Klinik aufgrund von Verschlechterung der Depression oder Suizidprävention oder aufgrund eines Suizidversuchs oder
- Suizidversuch, vollendeter Suizid, oder ein anderes klinisch relevantes Ereignis, das nach dem klinischen Urteil der Ärztin bzw. des Arztes auf einen Rückfall der depressiven Erkrankung hindeutet, für das aber keine Einweisung ins Krankenhaus erfolgte.

Diese Operationalisierung ist nicht geeignet, da fraglich ist, inwiefern Patientinnen und Patienten, die zuvor in Remission (d. h. MADRS ≤ 12) waren, mit einem MADRS-Gesamtscore von maximal 21 tatsächlich als rückfallfrei gelten können. Darüber hinaus liegen für den interessierenden Endpunkt Rückfall für Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Remission zu jeglichem Zeitpunkt hatten, keine getrennten Auswertungen für die einzelnen Komponenten vor.

Transienz der UEs

Im Dossier legt der pU neben der Auswertung der UEs und SUEs nach Dossievorlage auch eine Auswertung zu UEs vor, deren Beginn und Ende am selben Tag (transient) bzw. nicht am selben Tag (nicht transient) dokumentiert wurden und die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten auftraten. Er argumentiert, dass die für Esketamin typischen UEs von kurzer Dauer und somit weniger aussagekräftig für die Belastung der Patientinnen und Patienten seien als z. B. Abbrüche wegen UEs. Dieser Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Zum einen erfolgte die Verabreichung von Esketamin in den Studienzentren unter kontrollierten Bedingungen, die eine systematische Beobachtung erlaubten, während die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Quetiapin selbstständig außerhalb des Studienzentrums einnahmen. Dies führt dazu, dass die Dauer der UEs unter Quetiapin nicht adäquat erfasst wurde. Zum anderen kann auch ein transientes UE zu einer Belastung der Patientinnen und Patienten führen, wenn dieses UE regelmäßig bzw. wiederholt bei der Einnahme des Wirkstoffs auftritt. Die vom pU vorgelegte Auswertung zur Transienz der UEs wird für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität ^a	Remission (MADRS) ^b	funktionale Remission (SDS) ^c	Ansprechen (MADRS) ^d	Rückfall	Allgemeine depressive Symptomatik (PHQ-9, QLDS)	Suizidalität (C-SSRS) ^e	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUES	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)	Weitere spezifische UEs ^f
ESCAPE-TRD	N	H ^g	H ^{h, i}	H ^{h, i}	H ^{h, i}	J	H ^{h, i}	H ^{h, k}	H ^{h, i}	H ^{h, i}	H ^g	H ^{g, h}	H ^{g, h}	H ^{g, h}	H ^{g, h}

a. über die Erhebung von UEs erfasste Todesfälle
b. operationalisiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12 Punkte sowie Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS-Gesamtscore ≤ 12)
c. operationalisiert als ≤ 2 Punkte in jedem Item und SDS-Gesamtscore ≤ 6 Punkte
d. operationalisiert als Verbesserung des MADRS-Gesamtscores im Vergleich zum Studienbeginn um ≥ 50 %
e. operationalisiert als „Ja“-Antwort zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung auf 1 der 5 Fragen zu Suizidgedanken (Kategorien 1 bis 5) im C-SSRS (Suizidgedanken) bzw. als „Ja“-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf 1 der 5 Fragen zu suizidalem Verhalten (Kategorien 6 bis 10) im C-SSRS (suizidales Verhalten)
f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Übelkeit (PT, UEs) und Erbrechen (PT, UEs).
g. potenziell informative Zensurierung aufgrund unterschiedlicher Anteile an Studienabbrüchen und Studienabbruchgründen
h. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
i. hoher und zwischen den Behandlungsarmen diskrepanter Anteil an ersetzten Werten
j. keine geeigneten Daten vorhanden; siehe Tabelle 5
k. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)

C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; H: hoch; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; N: niedrig; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9 Item; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller Endpunkt wird als hoch bewertet.

Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Remission und Ansprechen, jeweils erhoben mittels MADRS, als hoch bewertet. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig ein und begründet dies mit der verblindeten Endpunkterhebung. Da jedoch in der Studie ESCAPE-TRD die Patientinnen und Patienten, die bei der Erhebung des MADRS Fragen zu ihrer Symptomatik beantworteten, nicht verblindet waren, ist von einer subjektiven Endpunkterhebung auszugehen, was zu einem hohen Verzerrungspotenzial führt. Zusätzlich trägt ein hoher und zwischen den Behandlungsarmen diskrepanter Anteil an ersetzten Werten (7,1 % im Interventionsarm vs. 15,3 % im Vergleichsarm zu Woche 8 bzw. 19,1 % im Interventionsarm vs. 31,2 % im Vergleichsarm zu Woche 32) zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei.

Für die Ergebnisse der Endpunkte der funktionalen Remission (SDS), der allgemeinen depressiven Symptomatik (PHQ-9, QLDS), des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36v2) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung und hohem Anteil an ersetzten Werten (7,1 % bis 9,2 % im Interventionsarm vs. 15,3 % bis 19,1 % im Vergleichsarm zu Woche 8 sowie etwa 19 % im Interventionsarm vs. 32 % im Vergleichsarm zu Woche 32), die zusätzlich zwischen den Armen diskrepanter sind, als hoch bewertet. Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 lag der Anteil der ersetzten Werte mit 19,9 % im Interventionsarm und 28,2 % im Vergleichsarm zu Woche 8 sowie 26,2 % im Interventionsarm und 41,2 % im Vergleichsarm deutlich höher als für die anderen Endpunkte. Angaben zu ersetzten Werten zum körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 liefert der pU nicht. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass diese vergleichbar mit den Werten des psychischen Summenscores (MCS) sind. Eine Erklärung für diesen hohen Anteil an fehlenden Werten für SF-36v2 liefert der pU nicht.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Suizidalität (C-SSRS) führt neben dem offenen Studiendesign bei subjektiver Endpunkterhebung der hohe Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. der große Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität, der über die Erhebung der UEs erfasst wurde, und die Endpunkte der Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. So brachen bis Woche 32 im Interventionsarm 19 % und im Vergleichsarm 32 % der Patientinnen und Patient die Studie ab. Dabei war in beiden Armen Widerruf der Einverständniserklärung der häufigste Grund für den Studienabbruch (13 % vs. 20 %), wodurch sie nicht mehr nachbeobachtet wurden. Für nicht schwere Nebenwirkungen führt zusätzlich die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt unklar, ob die in der Studie ESCAPE-TRD eingesetzte Vergleichstherapie eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt (siehe unter Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kapitel 2).

Auf Basis der Ergebnisse aus der Studie ESCAPE-TRD können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Esketamin in Kombination mit einem SNRI oder einem SSRI mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, zusammen.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Esketamin + SSRI / SNRI		Quetiapin retard + SSRI / SNRI		Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ESCAPE-TRD					
Mortalität					
Gesamtmortalität (bis Woche 32)	334	1 (0,3)	336	1 (0,3)	0,97 [0,07; 14,35]; 0,984
Morbidität					
Remission (MADRS) ^b					
Woche 8	336	132 (39,3)	340	81 (23,8)	1,66 [1,31; 2,09]; < 0,001
Woche 32	336	204 (60,7)	340	153 (45)	1,35 [1,17; 1,57]; < 0,001
Ansprechen (MADRS) ^c					
Woche 8	336	180 (53,6)	340	130 (38,2)	1,41 [1,19; 1,66]; < 0,001
Woche 32	336	232 (69,1)	340	181 (53,2)	1,30 [1,15; 1,47]; < 0,001
funktionale Remission (SDS) ^d					
Woche 8	314	43 (13,7)	307	37 (12,1)	1,14 [0,75; 1,71]; 0,555 ^e
Woche 32	315	107 (34,0)	308	73 (23,7)	1,43 [1,11; 1,85]; 0,005 ^e
Rückfall				keine verwertbaren Daten ^f	

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Esketamin + SSRI / SNRI		Quetiapin retard + SSRI / SNRI		Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
allgemeine depressive Symptomatik (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung)					
PHQ-9 ^g					
Woche 8	336	231 (68,8)	340	198 (58,2)	1,18 [1,05; 1,32]; 0,005
Woche 32	336	232 (69,1)	340	192 (56,5)	1,23 [1,09; 1,38]; < 0,001
QLDS ^h					
Woche 8	336	221 (65,8)	340	170 (50)	1,32 [1,16; 1,50]; < 0,001
Woche 32	336	229 (68,2)	340	175 (51,5)	1,33 [1,17; 1,50]; < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ⁱ) (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung)					
Woche 8	336	183 (54,5)	340	145 (42,7)	1,28 [1,09; 1,50]; 0,002
Woche 32	336	195 (58)	340	158 (46,5)	1,25 [1,08; 1,45]; 0,002
Suizidalität (C-SSRS)					
Suizidgedanken ^j					
Woche 8	311	25 (8)	291	19 (6,5)	1,24 [0,69; 2,21]; 0,472
Woche 32	271	9 (3,3)	229	5 (2,2)	1,53 [0,53; 4,46]; 0,432
suizidales Verhalten ^k					
Woche 8	311	0 (0)	291	1 (0,3)	k. A.
Woche 32	271	0 (0)	229	1 (0,4)	k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2 (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung)					
körperlicher Summenscore (PCS) ^{l, m}					
Woche 8	336	47 (14)	340	40 (11,8)	1,20 [0,80; 1,78]; 0,379
Woche 32	336	72 (21,4)	340	52 (15,3)	1,41 [1,02; 1,95]; 0,037
psychischer Summenscore (MCS) ^{m, n}					
Woche 8	336	180 (53,6)	340	138 (40,6)	1,32 [1,12; 1,55]; < 0,001
Woche 32	336	195 (58)	340	150 (44,1)	1,32 [1,14; 1,53]; < 0,001
Nebenwirkungen (bis Woche 32)					
UEs (ergänzend dargestellt)	334	307 (91,9)	336	262 (78,0)	–
SUEs	334	19 (5,7)	336	17 (5,1)	1,11 [0,59; 2,09]; 0,746
Abbruch wegen UEs	334	14 (4,2)	336	37 (11)	0,38 [0,21; 0,69]; 0,002
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) ^o	334	231 (69,2)	336	161 (47,9)	1,44 [1,26; 1,65]; < 0,001
psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) ^p	334	156 (46,7)	336	44 (13,1)	3,58 [2,65; 4,82]; < 0,001

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Esketamin + SSRI / SNRI		Quetiapin retard + SSRI / SNRI		Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) ^q	334	54 (16,2)	336	10 (3,0)	5,43 [2,81; 10,48]; < 0,001
Übelkeit (PT, UEs)	334	98 (29,3)	336	12 (3,6)	8,17 [4,58; 14,58]; < 0,001
Erbrechen (PT, UEs)	334	36 (10,8)	336	5 (1,5)	7,14 [2,84; 17,93]; < 0,001
<p>a. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; stratifiziert nach Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die die Patientinnen und Patienten nicht angesprochen haben.</p> <p>b. definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12</p> <p>c. definiert als Verbesserung des MADRS-Gesamtscores um ≥ 50 % im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite 0 bis 60 Punkte)</p> <p>d. definiert als SDS-Gesamtscore ≤ 6, dabei jedes einzelne Item mindestens ≤ 2 Punkte</p> <p>e. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [12])</p> <p>f. keine verwertbaren Daten; siehe Abschnitt 2.2.1</p> <p>g. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite: 0 bis 27 Punkte)</p> <p>h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite: 0 bis 34 Punkte)</p> <p>i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn; Skalenspannweite: 0 bis 100 Punkte</p> <p>j. operationalisiert als „Ja“-Antwort zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung auf 1 der 5 Fragen zu Suizidgedanken (Kategorien 1 bis 5) im C-SSRS (Suizidgedanken)</p> <p>k. operationalisiert als „Ja“-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf 1 der 5 Fragen zu suizidalem Verhalten (Kategorien 6 bis 10) im C-SSRS (suizidales Verhalten)</p> <p>l. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des PCS-Scores um $\geq 9,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70)</p> <p>m. Zu den Subskalen des SF-36v2 liegen nur stetige Auswertungen vor.</p> <p>n. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des MCS-Scores um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70)</p> <p>o. darunter u. a. die PTs Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Dysgeusie und Parästhesie</p> <p>p. darunter u. a. die PTs Dissoziation und Verwirrheitszustand</p> <p>q. darunter u. a. die PTs Niesen, Rhinalgia und Rachenreizung</p> <p>C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PCS: Physical Component Summary; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9-Item; PT: bevorzugter Begriff; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamt mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Morbidität

Remission

Für den Endpunkt Remission (Responderanalyse zu einem MADRS-Gesamtscore ≤ 12 Punkte) zeigen sich sowohl zu Woche 8 als auch zu Woche 32 signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen jeweils zum Vorteil von Esketamin. Es ergibt sich für beide Zeitpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Ansprechen

Für den Endpunkt Ansprechen (Responderanalyse zur Verbesserung des MADRS-Gesamtscore um $\geq 50\%$ im Vergleich zum Studienbeginn) zeigt sich zu Woche 8 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Esketamin. Es ergibt für den Zeitpunkt Woche 8 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Für den Endpunkt Ansprechen (Responderanalyse zur Verbesserung des MADRS-Gesamtscore um $\geq 50\%$ im Vergleich zum Studienbeginn) zeigt sich zu Woche 32 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Esketamin, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Substanzklasse des bereits bestehenden Antidepressivums (siehe Abschnitt 2.2.4). Bei Patientinnen und Patienten, deren bereits bestehendes Antidepressivum ein SNRI war, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei Patientinnen und Patienten, deren bereits bestehendes Antidepressivum ein SSRI war, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Funktionale Remission

Für den Endpunkt funktionale Remission (Responderanalyse zum SDS-Gesamtscore ≤ 6 , dabei jedes einzelne Item mindestens ≤ 2 Punkte) zeigt sich zu Woche 8 kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Zeitpunkt Woche 8 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Demgegenüber zeigt sich für den Endpunkt funktionale Remission zu Woche 32 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Esketamin. Es ergibt sich für den Zeitpunkt Woche 32 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Rückfall

Für den Endpunkt Rückfall liegt in der Studie ESCAPE-TRD keine geeignete Operationalisierung vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Allgemeine depressive Symptomatik (PHQ-9)

Für den Endpunkt allgemeine depressive Symptomatik (Responderanalyse zur Verbesserung des PHQ-9-Gesamtscores um ≥ 5 Punkte) zeigen sich sowohl zu Woche 8 als auch zu Woche 32 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen jeweils zum Vorteil von Esketamin. Es ergibt sich für beide Zeitpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Allgemeine depressive Symptomatik (QLDS)

Für den Endpunkt allgemeine depressive Symptomatik (Responderanalyse zur Verbesserung des QLDS-Gesamtscores um ≥ 6 Punkte) zeigt sich zu Woche 8 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Esketamin, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Substanzklasse des bereits bestehenden Antidepressivums (siehe Abschnitt 2.2.4). Bei Patientinnen und Patienten, deren bereits bestehendes Antidepressivum ein SNRI war, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei Patientinnen und Patienten, deren bereits bestehendes Antidepressivum ein SSRI war, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Für den Endpunkt allgemeine depressive Symptomatik (Responderanalyse zur Verbesserung des QLDS-Gesamtscores um ≥ 6 Punkte) zeigt sich zu Woche 32 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Esketamin. Es ergibt sich für den Zeitpunkt Woche 32 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (Responderanalyse zur Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte) zeigen sich sowohl zu Woche 8 als auch zu Woche 32 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen jeweils zum Vorteil von Esketamin. Es ergibt sich für beide Zeitpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Suizidalität (C-SSRS)

Für die Endpunkte Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) zeigt sich jeweils weder zu Woche 8 noch zu Woche 32 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

Für den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 (Responderanalyse zur Verbesserung des PCS um $\geq 9,4$ Punkte) zeigt sich zu Woche 8 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Zeitpunkt Woche 8 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Demgegenüber zeigt sich für den PCS zu Woche 32 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Esketamin. Es ergibt sich für den Zeitpunkt Woche 32 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 (Responderanalyse zur Verbesserung des MCS um $\geq 9,6$ Punkte) zeigt sich zu Woche 8 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Esketamin. Es ergibt sich für den Zeitpunkt Woche 8 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 (Responderanalyse zur Verbesserung des MCS um $\geq 9,6$ Punkte) zeigt sich zu Woche 32 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Esketamin, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Substanzklasse des bereits bestehenden Antidepressivums (siehe Abschnitt 2.2.4). Bei Patientinnen und Patienten, deren bereits bestehendes Antidepressivum ein SNRI war, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei Patientinnen und Patienten, deren bereits bestehendes Antidepressivum ein SSRI war, ergibt

sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Nebenwirkungen (bis Woche 32)

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Esketamin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Spezifische UEs

Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs)

Für die psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Übelkeit (PT, UEs) sowie Erbrechen (PT, UEs) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Esketamin. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Esketamin, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitschwere zu Baseline (siehe Abschnitt 2.2.4). Bei Patientinnen und Patienten mit einem MADRS-Gesamtscore ≤ 34 ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei Patientinnen und Patienten mit einem MADRS-Gesamtscore > 34 ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Esketamin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.2.4 Subgruppen und Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Krankheitsschwere zu Baseline gemäß MADRS-Gesamtscore (≤ 34 / > 34)
- Substanzklasse des bereits bestehenden Antidepressivums (SNRI / SSRI)

Die Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal Alter werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen, da in der Studie ESCAPE-TRD die präspezifizierte Subgruppe 65 bis 74 Jahre mit insgesamt 37 Patientinnen und Patienten (19 im Interventionsarm und 18 im Vergleichsarm) deutlich kleiner war als die Subgruppe 18 bis 64 Jahre mit insgesamt 639 Patientinnen und Patienten (317 im Interventionsarm und 322 im Vergleichsarm). Hinzu kommt, dass in der Subgruppe 65 bis 74 Jahre nur wenige Ereignisse auftraten. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass beobachtete Effekte zufällig zustande gekommen sind.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Tabelle 8 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Esketamin in Kombination mit einem SNRI oder einem SSRI mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, zusammen.

Tabelle 8: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Esketamin + SSRI / SNRI		Quetiapin retard + SSRI / SNRI		Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
ESCAPE-TRD						
Ansprechen (MADRS)^b, Woche 32						
Substanzklasse des bereits bestehenden AD						
SNRI	161	121 (75,2)	152	76 (50,0)	1,50 [1,25; 1,80]	< 0,001
SSRI	175	111 (63,4)	188	105 (55,9)	1,14 [0,96; 1,35]	0,142
Gesamt					Interaktion ^c :	0,015
Allgemeine depressive Symptomatik (QLDS)^d, Woche 8						
Substanzklasse des bereits bestehenden AD						
SNRI	161	115 (71,4)	152	73 (48,0)	1,49 [1,23; 1,80]	< 0,001
SSRI	175	106 (60,6)	188	97 (51,6)	1,17 [0,98; 1,41]	0,086
Gesamt					Interaktion ^c :	0,048
Psychischer Summenscore (MCS)^e, Woche 32						
Substanzklasse des bereits bestehenden AD						
SNRI	161	101 (62,7)	152	61 (40,1)	1,56 [1,25; 1,96]	< 0,001
SSRI	175	94 (53,7)	188	89 (47,3)	1,14 [0,93; 1,39]	0,225
Gesamt					Interaktion ^c :	0,033
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)^f, Woche 32						
Krankheitsschwere zu Baseline gemäß MADRS-Gesamtscore						
≤ 34	243	172 (70,8)	246	109 (44,3)	1,60 [1,36; 1,88]	< 0,001
> 34	91	59 (64,8)	90	52 (57,8)	1,12 [0,89; 1,42]	0,331
Gesamt					Interaktion ^c :	0,024
a. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; stratifiziert nach Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die die Patientinnen und Patienten nicht angesprochen haben.						
b. operationalisiert als eine Verbesserung des MADRS-Gesamtscores im Vergleich zum Studienbeginn um ≥ 50 %						
c. logistisches Regressionsmodell mit Interaktionsterm Behandlung x Subgruppenmerkmal						
d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite: 0 bis 34 Punkte)						
e. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des MCS-Scores um ≥ 9,6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70)						
f. darunter u. a. die PTs Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Dysgeusie und Parästhesie						
AD: Antidepressivum; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; UE: unerwünschtes Ereignis						

Morbidität

Ansprechen (MADRS), Woche 32

Für den Endpunkt Ansprechen (Responderanalyse zur Verbesserung des MADRS-Gesamtscore um ≥ 50 % im Vergleich zum Studienbeginn) zu Woche 32 liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Substanzklasse des bereits bestehenden Antidepressivums (SNRI vs. SSRI) vor. Für Patientinnen und Patienten, deren bereits bestehendes Antidepressivum ein SNRI war, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Esketamin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Für Patientinnen und Patienten, deren bereits bestehendes Antidepressivum ein SSRI war, zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Allgemeine depressive Symptomatik (QLDS), Woche 8

Für den Endpunkt allgemeine depressive Symptomatik (Responderanalyse zur Verbesserung des QLDS-Gesamtscores um ≥ 6 Punkte) zu Woche 8 liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Substanzklasse des bereits bestehenden Antidepressivums (SNRI vs. SSRI) vor. Für Patientinnen und Patienten, deren bereits bestehendes Antidepressivum ein SNRI war, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Esketamin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Für Patientinnen und Patienten, deren bereits bestehendes Antidepressivum ein SSRI war, zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

Psychischer Summenscore (MCS), Woche 32

Für den Endpunkt psychischer Summenscore (MCS) des SF-36v2 (Responderanalyse zur Verbesserung des MCS um $\geq 9,6$ Punkte) zu Woche 32 liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Substanzklasse des bereits bestehenden Antidepressivums (SNRI vs. SSRI) vor. Für Patientinnen und Patienten, deren bereits bestehendes Antidepressivum ein SNRI war, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Esketamin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Für Patientinnen und Patienten, deren bereits bestehendes Antidepressivum ein SSRI war, zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen (bis Woche 32)

Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere zu Baseline gemäß MADRS-Gesamtscore (≤ 34 Punkte vs. > 34 Punkte) vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem MADRS-Gesamtscore ≤ 34 Punkte zu Baseline zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Esketamin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Esketamin im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Für Patientinnen und Patienten mit einem MADRS-Gesamtscore > 34 Punkte zu Baseline zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Esketamin im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 9).

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Remission und Ansprechen (jeweils erhoben mittels MADRS), funktionale Remission (erhoben mittels SDS) und allgemeine depressive Symptomatik (erhoben mittels PHQ-9 und QLDS)

In die Studie ESCAPE-TRD wurden Patientinnen und Patienten mit einer moderaten bis schweren Depression eingeschlossen. Außerdem hatten ≥ 80 % der eingeschlossenen

Patientinnen und Patienten bereits ≥ 2 major depressive Episoden, und im Median betrug in beiden Behandlungsarmen die Dauer der aktuellen depressiven Episode ≥ 38 Wochen. Es wird daher insgesamt angenommen, dass die Erkrankung der Patientinnen und Patienten in der Studie ESCAPE-TRD mit einer schweren Symptomatik einherging. Dies spiegelt sich auch in den Baseline-Werten der verschiedenen Instrumente wider. Daher werden die Endpunkte Remission, Ansprechen, funktionale Remission und allgemeine depressive Symptomatik der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Es liegen keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) vor, die eine Einordnung als schwerwiegend / schwer erlauben. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Es liegen keine Informationen zur Zuordnung der Schweregradkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs vor, die eine Einordnung als schwerwiegend / schwer erlauben. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität (bis Woche 32)	0,3 % vs. 0,3 % RR: 0,97 [0,07; 14,35]; p = 0,984	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission (MADRS), Verbesserung um ≥ 12 Punkte Woche 8	39,3 % vs. 23,8 % RR: 1,66 [1,31; 2,09] RR: 0,60 [0,48; 0,76] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Remission (MADRS), Verbesserung um ≥ 12 Punkte Woche 32	60,7 % vs. 45,0 % RR: 1,35 [1,17; 1,57] RR: 0,74 [0,64; 0,85] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Ansprechen (MADRS), Verbesserung im Vergleich zum Studienbeginn um ≥ 50 % Woche 8	53,6 % vs. 38,2 % RR: 1,41 [1,19; 1,66] RR: 0,71 [0,60; 0,84] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Ansprechen (MADRS), Verbesserung im Vergleich zum Studienbeginn um ≥ 50 %, Woche 32		
Substanzklasse des bereits bestehenden AD		
SNRI	75,2 % vs. 50,0 % RR: 1,50 [1,25; 1,80] RR: 0,67 [0,56; 0,80] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
SSRI	63,4 % vs. 55,9 % RR: 1,14 [0,96; 1,35] p = 0,142	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
funktionale Remission (SDS), ≤ 2 Punkte in jedem Item und SDS-Gesamtscore ≤ 6 Punkte Woche 8	13,7 % vs. 12,1 % RR: 1,14 [0,75; 1,71]; p = 0,555	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
funktionale Remission (SDS), ≤ 2 Punkte in jedem Item und SDS-Gesamtscore ≤ 6 Punkte Woche 32	34,0 % vs. 23,7 % RR: 1,43 [1,11; 1,85] RR: 0,70 [0,54; 0,90] ^c p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Rückfall (MADRS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
allgemeine depressive Symptomatik (PHQ-9), Verbesserung um ≥ 5 Punkte Woche 8	68,8 % vs. 58,2 % RR: 1,18 [1,05; 1,32] RR: 0,85 [0,76; 0,95] ^c p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
allgemeine depressive Symptomatik (PHQ-9), Verbesserung um ≥ 5 Punkte Woche 32	69,1 % vs. 56,5 % RR: 1,23 [1,09; 1,38] RR: 0,81 [0,72; 0,92] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
allgemeine depressive Symptomatik (QLDS), Verbesserung um ≥ 6 Punkte, Woche 8		
Substanzklasse des bereits bestehenden AD		
SNRI	71,4 % vs. 48,0 % RR: 1,49 [1,23; 1,80] RR: 0,67 [0,56; 0,81] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
SSRI	60,6 % vs. 51,6 % RR: 1,17 [0,98; 1,41] p = 0,086	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
allgemeine depressive Symptomatik (QLDS), Verbesserung um ≥ 6 Punkte Woche 32	68,2 % vs. 51,5 % RR: 1,33 [1,17; 1,50] RR: 0,75 [0,67; 0,85] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Verbesserung um ≥ 15 Punkte Woche 8	54,5 % vs. 42,7 % RR: 1,28 [1,09; 1,50] RR: 0,78 [0,67; 0,92] ^c p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Verbesserung um ≥ 15 Punkte Woche 32	58,0 % vs. 46,5 % RR: 1,25 [1,08; 1,45] RR: 0,80 [0,69; 0,93] ^c p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Suizidgedanken (C-SSRS) Woche 8	8,0 % vs. 6,5 % RR: 1,24 [0,69; 2,21]; p = 0,472	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Suizidgedanken (C-SSRS) Woche 32	3,3 % vs. 2,2 % RR: 1,53 [0,53; 4,46]; p = 0,432	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
suizidales Verhalten (C-SSRS) Woche 8	0 % vs. 0,3 % RR: k. A. p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
suizidales Verhalten (C-SSRS) Woche 32	0 % vs. 0,4 % RR: k. A. p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2		
körperlicher Summenscore (PCS), Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte Woche 8	14,0 % vs. 11,8 % RR: 1,20 [0,80; 1,78]; p = 0,379	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Summenscore (PCS), Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte Woche 32	21,4 % vs. 15,3 % RR: 1,41 [1,02; 1,95] RR: 0,71 [0,51; 0,98] ^c p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
psychischer Summenscore (MCS), Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte Woche 8	53,6 % vs. 40,6 % RR: 1,32 [1,12; 1,55] RR: 0,76 [0,65; 0,89] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
psychischer Summenscore (MCS), Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte, Woche 32		
Substanzklasse des bereits bestehenden AD		
SNRI	62,7 % vs. 40,1 % RR: 1,56 [1,25; 1,96] RR: 0,64 [0,51; 0,80] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
SSRI	53,7 % vs. 47,3 % RR: 1,14 [0,93; 1,39] p = 0,225	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen (bis Woche 32)		
SUEs	5,7 % vs. 5,1 % RR: 1,11 [0,59; 2,09]; p = 0,746	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	4,2 % vs. 11,0 % RR: 0,38 [0,21; 0,69]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Nervensystems (UE)		
Krankheitsschwere zu Baseline gemäß MADRS-Gesamtscore		
≤ 34	70,8 % vs. 44,3 % RR: 1,60 [1,36; 1,88] RR: 0,63 [0,53; 0,74] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
> 34	64,8 % vs. 57,8 % RR: 1,12 [0,89; 1,42] p = 0,331	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
psychiatrische Erkrankungen (UE)	46,7 % vs. 13,1 % RR: 3,58 [2,65; 4,82] RR: 0,28 [0,21; 0,38] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE)	16,2 % vs. 3,0 % RR: 5,43 [2,81; 10,48] RR: 0,18 [0,10; 0,36] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (UE)	29,3 % vs. 3,6 % RR: 8,17 [4,58; 14,58] RR: 0,12 [0,07; 0,22] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen (UE)	10,8 % vs. 1,5 % RR: 7,14 [2,84; 17,93] RR: 0,14 [0,06; 0,35] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>AD: Antidepressivum; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9-Item; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; RR: relatives Risiko; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 10 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 10: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Remission (MADRS) Woche 8 und Woche 32 ▪ Ansprechen (MADRS) Woche 8 ▪ Ansprechen (MADRS) Woche 32 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD (SNRI) ▪ allgemeine depressive Symptomatik (QLDS) Woche 8 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD (SNRI) ▪ allgemeine depressive Symptomatik (QLDS) Woche 32 <p>jeweils Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Funktionale Remission (SDS) Woche 32 ▪ allgemeine depressive Symptomatik (PHQ-9) Woche 8 und Woche 32 <p>jeweils Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</p>	<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (bis Woche 32)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Übelkeit, Erbrechen (jeweils UE) ▪ Erkrankungen des Nervensystems (UE) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Krankheitsschwere zu Baseline gemäß MADRS-Gesamtscore (≤ 34) <p>jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</p>
<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36v2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ körperlicher Summenscore (PCS) Woche 32: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ psychischer Summenscore (MCS) Woche 8 ▪ psychischer Summenscore (MCS) Woche 32 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD (SNRI) <p>jeweils Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</p>	
<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (bis Woche 32)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	
Für den Endpunkt Rückfall liegen keine geeigneten Daten vor.	
<p>AD: Antidepressivum; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SDS: Sheehan Disability Scale; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9-Item; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer UEs: unerwünschte Ereignisse</p>	

In der Gesamtschau stehen mehreren positiven Effekten in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen einige negative

Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber.

Zu beiden Zeitpunkten (Woche 8 und Woche 32) zeigen sich in den Endpunkten Remission, Ansprechen, allgemeine depressive Symptomatik (QLDS) und dem psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 jeweils Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen mit jeweils beträchtlichem Ausmaß. Für den Endpunkt allgemeine depressive Symptomatik (QLDS) zu Woche 8 und die Endpunkte Ansprechen (MADRS) und psychischer Summenscore (MCS) des SF-36v2 jeweils zu Woche 32 zeigen sich diese positiven Effekte ausschließlich für Patientinnen und Patienten, deren Substanzklasse des bereits bestehenden oralen Antidepressivums ein SNRI war. Für den Endpunkt allgemeine depressive Symptomatik (PHQ-9) zeigt sich zudem ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Zu Woche 32 zeigt sich zusätzlich im Endpunkt funktionale Remission und im körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von geringem Ausmaß. Darüber hinaus zeigt sich im Endpunkt Abbruch wegen UEs ein in Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von beträchtlichem Ausmaß.

Dem stehen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß in mehreren spezifischen UEs gegenüber, z. B. in den PTs Dissoziation, Verwirrheitszustand (maßgeblich in der SOC psychiatrische Erkrankungen) und Übelkeit. Bei allen spezifischen UEs handelt es sich um nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen und die Effekte zum Nachteil von Esketamin spiegeln sich zudem nicht in den SUEs oder Abbrüchen wegen UEs wider. Insgesamt stellen deswegen die negativen Effekte das größtenteils beträchtliche Ausmaß in mehreren Endpunkten der Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht infrage.

Die beobachteten Effekte auf Endpunktebene sind in ihrer Richtung und in ihrem Ausmaß größtenteils vergleichbar zwischen Woche 8 und Woche 32, sodass die Ableitung des Zusatznutzens nicht getrennt für den Einsatz von Esketamin als Induktions- und Erhaltungstherapie erfolgt.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben, ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung reduziert, da unklar bleibt, ob die in der Studie ESCAPE-TRD

eingesetzte Vergleichstherapie eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Esketamin aus der Dossierbewertung A23-18 [1]. Die nachfolgende Tabelle 11 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Esketamin unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-18 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 11: Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Augmentation mit Lithium^c oder Quetiapin retard^c, ▪ einer Kombination mit einem 2. Antidepressivum^c, ▪ einer elektrokonvulsiven Therapie 	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie [5] den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden.</p> <p>c. als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie</p> <p>d. In die Studie ESCAPE-TRD wurden nur Patientinnen und Patienten im Alter 18 bis 74 Jahre eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und > 75 Jahre übertragen werden können. Es liegen Daten sowohl zur Induktions- als auch zur anschließenden Erhaltungstherapie vor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Esketamin (therapieresistente Major Depression); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 20.06.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-18_esketamin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Janssen-Cilag. Esketaminhydrochlorid (Spravato); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/931/#dossier>.
3. Janssen-Cilag. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1573: Esketamin (therapieresistente Major Depression) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/931/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Esketamin (Neubewertung nach Fristablauf: Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI); zweckmäßige Vergleichstherapie [online]. 2023 [Zugriff: 04.08.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/931/#zweckmaeige-vergleichstherapie>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie (Psychotherapie-Richtlinie) [online]. 2020 [Zugriff: 23.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2400/PT-RL_2020-11-20_iK-2021-02-18.pdf.
6. Janssen-Cilag. A Randomized, Open-label, Rater-Blinded, Active-Controlled, International, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Compared With Quetiapine Extended-Release in Adult and Elderly Participants With Treatment-Resistant Major Depressive Disorder Who are Continuing a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor [online]. [Zugriff: 19.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002992-33.
7. Janssen-Cilag. A Long-term Comparison of Esketamine Nasal Spray Versus Quetiapine Extended Release, Both in Combination With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, in Participants With Treatment Resistant Major Depressive Disorder [online]. 2023 [Zugriff: 19.04.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338321>.

8. Janssen-Cilag. A randomized, open-label, rater-blinded, active-controlled, international, multicenter study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of flexibly dosed Esketamine nasal spray compared with Quetiapine extended-release in adult and elderly participants with treatment-resistant major depressive disorder who are continuing a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor (ESCAPE-TRD); study 54135419TRD3013; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Esketamin: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2023 [Zugriff: 02.08.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/931/#stellungennahmen>.
10. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression; Langfassung; Version 3.1 [online]. 2022 [Zugriff: 22.03.2023]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/pdf/depression-vers3-1-lang.pdf>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
12. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 12: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Esketamin + SSRI / SNRI N = 334	Quetiapin retard + SSRI / SNRI N = 336
ESCAPE-TRD, Woche 32		
Gesamtrate UEs	307 (91,9)	262 (78,0)
Erkrankungen des Nervensystems	231 (69,2)	161 (47,9)
Schwindelgefühl	156 (46,7)	28 (8,3)
Kopfschmerzen	82 (24,6)	43 (12,8)
Somnolenz	50 (15,0)	78 (23,2)
Dysgeusie	40 (12,0)	1 (0,3)
Parästhesie	37 (11,1)	2 (0,6)
Sedierung	22 (6,6)	29 (8,6)
Hypoästhesie	19 (5,7)	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	156 (46,7)	44 (13,1)
Dissoziation	94 (28,1)	2 (0,6)
Verwirrtheitszustand	20 (6,0)	1 (0,3)
Derealisation	14 (4,2)	1 (0,3)
Schlaflosigkeit	14 (4,2)	6 (1,8)
Angst	14 (4,2)	7 (2,1)
Psychomotorische Verlangsamung	10 (3,0)	2 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	141 (42,2)	68 (20,2)
Übelkeit	98 (29,3)	12 (3,6)
Erbrechen	36 (10,8)	5 (1,5)
Hypoästhesie oral	15 (4,5)	0 (0)
Parästhesie oral	13 (3,9)	0 (0)
Obstipation	4 (1,2)	11 (3,3)
Mundtrockenheit	3 (0,9)	22 (6,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	70 (21,0)	69 (20,5)
COVID-19	24 (7,2)	29 (8,6)
Nasopharyngitis	21 (6,3)	11 (3,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	67 (20,1)	5 (1,5)
Vertigo	63 (18,9)	3 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	66 (19,8)	53 (15,8)
Ermüdung	19 (5,7)	34 (10,1)
Asthenie	13 (3,9)	1 (0,3)

Tabelle 12: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Esketamin + SSRI / SNRI N = 334	Quetiapin retard + SSRI / SNRI N = 336
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54 (16,2)	10 (3,0)
Niesen	15 (4,5)	0 (0)
Rhinalgia	14 (4,2)	1 (0,3)
Rachenreizung	10 (3,0)	0 (0)
Untersuchungen	51 (15,3)	54 (16,1)
Blutdruck erhöht	28 (8,4)	4 (1,2)
Gewicht erhöht	9 (2,7)	42 (12,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	40 (12,0)	26 (7,7)
Rückenschmerzen	17 (5,1)	9 (2,7)
Augenerkrankungen	32 (9,6)	5 (1,5)
Sehen verschwommen	21 (6,3)	3 (0,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	18 (5,4)	8 (2,4)
Gefäßerkrankungen	12 (3,6)	13 (3,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (3,0)	9 (2,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (2,7)	21 (6,3)
Appetitsteigerung	1 (0,3)	11 (3,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 13: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Esketamin + SSRI / SNRI N = 334	Quetiapin retard + SSRI / SNRI N = 336
ESCAPE-TRD, Woche 32		
Gesamtrate SUEs	19 (5,7)	17 (5,1)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (2,7)	11 (3,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 14: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Esketamin + SSRI / SNRI N = 334	Quetiapin retard + SSRI / SNRI N = 336
ESCAPE-TRD, Woche 32		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	14 (4,2)	37 (11,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,9)	18 (5,4)
Schwindelgefühl	2 (0,6)	4 (1,2)
Hypokinesie	1 (0,3)	0 (0)
Generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall	0 (0)	1 (0,3)
Kopfschmerz	0 (0)	1 (0,3)
Migräne	0 (0)	1 (0,3)
Syndrom der ruhelosen Beine	0 (0)	1 (0,3)
Sedierung	0 (0)	7 (2,1)
Somnolenz	0 (0)	5 (1,5)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (1,2)	4 (1,2)
Dissoziation	2 (0,6)	0 (0)
Alkoholismus	1 (0,3)	0 (0)
Angst	1 (0,3)	0 (0)
Suizidversuch	1 (0,3)	1 (0,3)
Apathie	0 (0)	1 (0,3)
Unruhe	0 (0)	1 (0,3)
Suizidgedanken	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,6)	0 (0)
Schmerzen im Oropharynx	1 (0,3)	0 (0)
Rhinalgia	1 (0,3)	0 (0)
Herzerkrankungen	2 (0,6)	0 (0)
Akutes Koronarsyndrom	1 (0,3)	0 (0)
Vorhofflimmern	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,6)	2 (0,6)
Erbrechen	2 (0,6)	0 (0)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (0,3)
Diarrhö	0 (0)	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Arthralgie	1 (0,3)	0 (0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Brugada-Syndrom	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 14: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Esketamin + SSRI / SNRI N = 334	Quetiapin retard + SSRI / SNRI N = 336
Untersuchungen	0 (0)	7 (2,1)
Gewicht erhöht	0 (0)	6 (1,8)
Leberenzym erhöht	0 (0)	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	6 (1,8)
Ermüdung	0 (0)	4 (1,2)
Kater	0 (0)	2 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	2 (0,6)
Heisshunger	0 (0)	1 (0,3)
Appetitsteigerung	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (0,3)
Mediastinale Lymphadenopathie	0 (0)	1 (0,3)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (0,3)
Katarakt	0 (0)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (0,3)
Infektiöse Mononukleose	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (0,3)
Ausschlag	0 (0)	1 (0,3)
a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; UE: unerwünschtes Ereignis		